



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

RACHITISMES RARES VITAMINE D DEPENDANTS

Texte du PNDS

Centre de référence maladies rares (CRM)
du métabolisme de calcium et phosphate



MALADIES RARES DU MÉTABOLISME
DU CALCIUM & DU PHOSPHATE

Septembre 2024

Table des matières

SYNTHESE AU MEDECIN TRAITANT	4
1. INTRODUCTION	6
2. OBJECTIFS DU PNDS	9
3. DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE	10
3.1. OBJECTIFS	10
3.2. PROFESSIONNELS IMPLIQUES ET MODALITES DE COORDINATION	10
3.3. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE / SUSPICION DU DIAGNOSTIC	11
3.3.1. <i>Signes de rachitisme / ostéomalacie</i>	11
3.3.2. <i>Signes en lien avec l'hypocalcémie</i>	15
3.3.3. <i>Autres signes cliniques associés aux VDDR</i>	16
3.3.4. <i>Caractéristiques biologiques et hormonales</i>	16
3.4. CONFIRMATION MOLECULAIRE DU DIAGNOSTIC	19
3.5. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	22
3.5.1. <i>Autres causes de rachitismes</i>	22
3.5.2. <i>Autres maladies avec atteinte métaphysaire</i>	25
3.5.2.1. <i>Maladies osseuses constitutionnelles</i>	25
3.5.2.2. <i>Autres présentations avec anomalies métaphysaires</i>	26
3.6. PLACE DE LA REUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE (RCP)	27
3.7. ÉVALUATION DE LA SEVERITE / EXTENSION DE LA MALADIE / RECHERCHE DE COMORBIDITES / EVALUATION DU PRONOSTIC	27
3.8. ANNONCE DU DIAGNOSTIC / INFORMATION DU PATIENT	28
3.9. CONSEIL GENETIQUE	29
3.9.1. <i>Forme autosomique récessive AR (VDDR-1A, 1B, 2A, 2B)</i>	29
3.9.2. <i>Forme autosomique dominante AD (VDDR-3)</i>	30
4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	30
4.1. OBJECTIFS	30
4.2. PROFESSIONNELS IMPLIQUES ET MODALITES DE COORDINATION	30
4.3. MODALITES PRACTIQUES DU TRAITEMENT	31
4.3.1. <i>Traitement symptomatique de l'hypocalcémie aigue en urgence</i>	31
4.3.2. <i>Traitement étiologique au long cours en fonction du type de VDDR</i>	31
4.3.3. <i>Association de patients</i>	35
4.4. ADAPTATION ET SUIVI DU TRAITEMENT	36
5. SUIVI DE LA MALADIE	37
5.1. OBJECTIFS	37
5.2. PROFESSIONNELS IMPLIQUES ET MODALITES DE COORDINATION	37
5.3. COMPLICATIONS A LONG-TERME	38
5.4. CALENDRIER DE PRISE EN CHARGE	39
6. ANNEXES	41
ANNEXE 1. RECOMMANDATIONS DE SUPPLEMENTATION EN CALCIUM ET VITAMINE D	41
ANNEXE 2. PROTOCOLE DE RECHARGE D'UNE INSUFFISANCE OU D'UN DEFICIT EN VITAMINE D	42
ANNEXE 3. PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DE L'HYPOCALCEMIE DE L'ENFANT	43
ANNEXE 4. PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DE L'HYPOCALCEMIE DE L'ADULTE	45
ANNEXE 5. LISTE DES PARTICIPANTS A L'ELABORATION DU PNDS	49
ANNEXE 6. METHODE D'ELABORATION DU PNDS ET STRATEGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE	50
ANNEXE 7. COORDONNEES DES CENTRES EXPERTS	51
7. ARGUMENTAIRE	53
8. BIBLIOGRAPHIE	61

Liste des abréviations

AD	Autosomique dominant
AR	Autosomique récessif
ALD	Affection longue durée
CCMR	Centre de compétence maladies rares
CRMR	Centre de référence maladies rares
ECG	Électrocardiogramme
MOC	Maladies osseuses constitutionnelles
MPR	Médecine physique et de réadaptation
PAI	Projet d'accueil individualisé
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PTH	Parathormone
VDDR	<i>Vitamin D dependent rickets</i>
VDR	<i>Vitamin D receptor</i>
1,25(OH) ₂ D	1,25-dihydroxyvitamine D
1OHD	1-hydroxyvitamine D
25OHD	25-hydroxyvitamine D
XLR	Récessif lié à l'X

Synthèse au médecin traitant

Les rachitismes génétiques vitamine D-dépendants (*vitamin D dependent rickets*, VDDR) correspondent à un groupe de pathologies rares du métabolisme de la vitamine D. Le principal diagnostic différentiel de ces pathologies génétiques est le rachitisme carenciel (en calcium et/ou vitamine D), actuellement en recrudescence dans tous les pays industrialisés.

Les patients atteints d'un VDDR présentent des signes osseux de rachitisme (anomalie de minéralisation de la plaque de croissance uniquement présente chez l'enfant) et d'ostéomalacie (anomalie de minéralisation de l'os présente chez l'enfant et l'adulte), des défauts de structure de la dent et en particulier de l'émail, mais aussi des signes d'hypocalcémie qui peuvent engager le pronostic vital en raison d'atteintes neurologiques (convulsions), cardiaques (troubles du rythme), et respiratoires (laryngospasme). D'autres signes spécifiques peuvent être retrouvés en fonction du type d'anomalie génétique, tels que l'alopecie, la surdité et la cataracte.

Les explorations biologiques et hormonales permettent de confirmer le diagnostic de VDDR et d'exclure les autres causes de rachitisme notamment carenciel.

Les analyses génétiques précisent le diagnostic et permettent l'enquête familiale. On décrit ainsi différents types de VDDR :

- Le VDDR-1A, autosomique récessif lié à des variations pathogènes du gène *CYP27B1*
- Le VDDR-1B, autosomique récessif lié à des variations pathogènes du gène *CYP2R1*
- Le VDDR-2A, autosomique récessif lié à des variations pathogènes du gène *VDR*
- Le VDDR-2B, sans anomalie génétique identifiée actuellement
- Le VDDR-3, autosomique dominant lié à des variations pathogènes du gène *CYP3A4*

Ces différents gènes codent pour des enzymes impliquées dans le métabolisme de la vitamine D ou pour son récepteur.

En cas de suspicion de VDDR, le patient doit être orienté vers un centre de référence/compétence des maladies rares (CRMR/CCMR) du métabolisme du calcium et du phosphate (filiale santé maladies rares OSCAR) afin de confirmer le diagnostic (et d'éliminer les différents diagnostics différentiels) et de mettre en place les mesures de prise en charge et de surveillance appropriées. La prise en charge du patient nécessite l'intervention d'une équipe multidisciplinaire spécialisée, et le suivi est assuré de manière coordonnée par le CRMR/CCMR

en lien avec le médecin traitant et les différents spécialistes. De plus, le soutien psychologique du patient et de sa famille, ainsi que l'accompagnement socio-éducatif, font partie intégrante du traitement.

Le rôle du médecin traitant (pédiatre et/ou médecin généraliste) consiste, en lien avec le CRM/CCMR à :

- Evoquer la maladie devant des manifestations osseuses, des signes d'hypocalcémie ou une atteinte familiale.
- Effectuer un dépistage précoce des complications de la maladie.
- S'assurer de l'observance des traitements et de la réalisation des examens de suivi.
- Détecter et prendre en charge les difficultés psychologiques associées à la maladie.
- Fournir un accompagnement continu au patient et à sa famille afin de favoriser leur adhésion au suivi à long terme.

Contacts utiles :

- Site français de la filière OSCAR (www.filiere-oscar.fr) regroupant les centres consacrés aux maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage (voir Annexe 7).
- Orphanet : [ORPHA:289157, 93160](https://orphanet.org/fr/condition/289157)

1. INTRODUCTION

Les rachitismes génétiques vitamine D-dépendants (*vitamin D dependent rickets*, VDDR) correspondent à un groupe de pathologies rares du métabolisme de la vitamine D. La prévalence à l'échelle mondiale est très variable et imprécise, mais peut s'élever jusqu'à 1/3000 pour la forme la plus fréquente (VDDR-1A) dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean au Québec (effet fondateur) (Fortin, Girard et al. 2022). Dans ce PNDS, nous nous intéresserons à la démarche diagnostique, la prise en charge thérapeutique et la surveillance de ces maladies.

Le principal diagnostic différentiel de ces pathologies génétiques est le rachitisme carenciel (en calcium et/ou vitamine D), actuellement en recrudescence dans tous les pays industrialisés.

Les patients atteints d'un VDDR présentent des signes osseux de rachitisme (anomalie de minéralisation de la plaque de croissance uniquement présente chez l'enfant) et d'ostéomalacie (anomalie de minéralisation de l'os présente chez l'enfant et l'adulte), des défauts de structure de la dent et en particulier de l'émail, mais aussi des signes d'hypocalcémie qui peuvent engager le pronostic vital en raison d'atteintes neurologiques (convulsions), cardiaques (troubles du rythme), et respiratoires (laryngospasme). D'autres signes spécifiques peuvent être retrouvés en fonction du type d'anomalie génétique, tels que l'alopécie, la surdité et la cataracte.

Les explorations biologiques et hormonales permettent de confirmer le diagnostic de VDDR et d'exclure les autres causes de rachitisme. Les analyses génétiques précisent le diagnostic et permettent l'enquête familiale.

Ces pathologies nécessitent des traitements au long cours (vitamine D active et/ou apports de calcium intraveineux dans les formes secondaires à des variations pathogènes du récepteur de la vitamine D), permettant la correction des signes cliniques, radiologiques et biologiques. Elles justifient donc un diagnostic et une prise en charge précoces avec une surveillance multidisciplinaire adaptée tout au long de la vie.

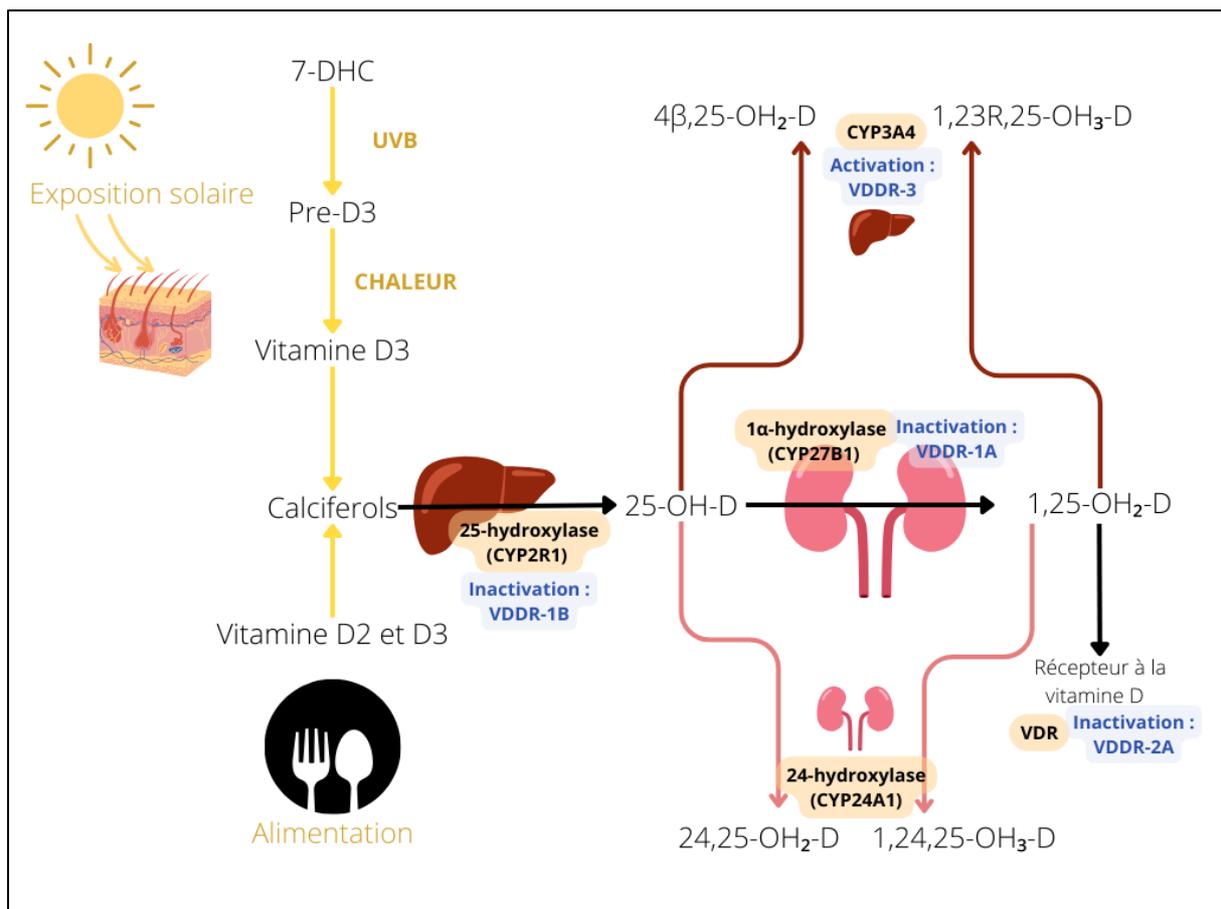
Pour comprendre la physiopathologie des différents types de VDDR, il convient de reprendre le métabolisme de la vitamine D (**Figure 1**). Celui-ci débute par la transformation au niveau de la peau, du 7-déhydrocholestérol (un dérivé du cholestérol naturellement présent dans l'organisme) en cholécalférol sous l'action des rayons ultraviolets B (UV-B). Cette molécule subit alors deux étapes d'activation. La première, de localisation hépatique, est l'action du cytochrome CYP2R1 responsable d'une 25-hydroxylation pour synthétiser la 25-

hydroxyvitamine D (25OHD). La deuxième, de localisation rénale et régulée, est l'action du cytochrome CYP27B1 responsable d'une 1-alpha-hydroxylation pour synthétiser la 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D), qui est la forme active de la vitamine D car elle a une très forte affinité pour le récepteur de la vitamine D.

La vitamine D agit par deux voies différentes : l'une est nucléaire, par fixation au récepteur de la vitamine D (*vitamin D receptor*, VDR), l'autre serait plasmatique, par fixation à différents récepteurs membranaires (non confirmé à ce jour).

L'inactivation des métabolites de la vitamine D passe par diverses voies : dans le rein, une activité régulée réalisée par une enzyme spécifique, la vitamine D 24-hydroxylase codée par le gène *CYP24A1*, ou dans le foie, par une enzyme non spécifique à plus faible affinité codée par le gène *CYP3A4*.

Figure 1. Schéma de synthèse du métabolisme de la vitamine D et des différents rachitismes VDDR



Les différents types de VDDR sont liés à des variations pathogènes de gènes codant pour des protéines impliquées dans le métabolisme de la vitamine D :

- **Le VDDR de type 1A (VDDR-1A) [MIM # 264700]** est causé par des variants pathogènes bi-alléliques du gène *CYP27B1* (maladie autosomique récessive), entraînant un défaut de 1-alpha-hydroxylation au niveau rénal et par conséquent un déficit en 1,25(OH)₂D.
- **Le VDDR de type 1B (VDDR-1B) [MIM # 600081]** est causé par des variants pathogènes bi-alléliques du gène *CYP2RI* (maladie autosomique récessive), entraînant un défaut de 25-hydroxylation au niveau hépatique et par conséquent un déficit en 25OHD.
- **Le VDDR de type 2A (VDDR-2A) [MIM # 277440] avec ou sans alopecie**, est causé par des variants pathogènes bi-alléliques du gène *VDR* (maladie autosomique récessive), responsables d'une perte de fonction du récepteur et par conséquent d'une résistance à la vitamine D (concentration élevée de 1,25(OH)₂D associée à une 25OHD normale ou élevée)
- **Le VDDR de type 2B (VDDR-2B) [MIM # 600785]** a une présentation similaire au VDDR-2A mais le gène impliqué n'est actuellement pas connu.
- **Le VDDR de type 3 (VDDR-3) [MIM # 619073]** est causé par des variants pathogènes hétérozygotes du gène *CYP3A4* (maladie autosomique dominante), entraînant une augmentation de l'affinité de CYP3A4 pour la vitamine D, expliquant une augmentation non régulée de l'activité de dégradation de la vitamine D.

2. OBJECTIFS DU PNDS

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est de décrire aux différents professionnels de santé concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle, ainsi que le parcours de soins d'un patient atteint de rachitisme génétique vitamine D-dépendant. Il vise à optimiser et harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant en concertation avec le médecin spécialiste du CRMR/CCMR.

Ce document sert de guide de réflexion et ne doit pas être considéré comme un remplacement de la prise en charge médicale individualisée. Les cas particuliers, les comorbidités ou complications, les traitements spécifiques, les protocoles de soins en milieu hospitalier, etc., ne peuvent pas tous être envisagés dans ce PNDS. Par conséquent, il ne prétend pas fournir une liste exhaustive de toutes les conduites de prise en charge possibles et ne peut pas remplacer la responsabilité individuelle du médecin envers son patient. Ce protocole décrit cependant la prise en charge de référence en 2024 d'un patient atteint de rachitisme rare vitamine D-dépendant. Il devra être mis à jour régulièrement en fonction des nouvelles données validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012.

3. DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE

3.1. Objectifs

- Évoquer le diagnostic de VDDR devant une hypocalcémie ou des signes de rachitisme.
- Confirmer le diagnostic de VDDR et éliminer les diagnostics différentiels.
- Identifier le niveau de sévérité du VDDR et rechercher les complications associées et leur retentissement.
- Identifier les différentes formes de VDDR et proposer un traitement spécifique.
- Annoncer et expliquer la pathologie au patient et à sa famille, et discuter de ses implications pour le conseil génétique.
- Mettre en place un suivi et un dépistage des complications associées.

3.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination

La suspicion diagnostique peut être faite par les médecins de l'enfant (pédiatres ou médecins généralistes) et/ou les spécialistes confrontés à un symptôme associé ou à une complication. La prise en charge ultérieure est multidisciplinaire, coordonnée par le médecin du CRMR/CCMR en lien avec le médecin de l'enfant et les différents spécialistes.

De nombreux professionnels peuvent-être impliqués dans le diagnostic et/ou le traitement :

- Pédiatres et néonatalogues
- Médecins généralistes
- Médecins urgentistes et réanimateurs confrontés à une complication révélatrice (notamment hypocalcémie)
- Généticiens cliniciens et biologistes
- Chirurgiens orthopédistes, rhumatologues
- Dentistes
- Cardiologues
- Endocrinologues pédiatres et adulte
- Néphrologues et urologues
- ORL
- Radiologues
- Médecins spécialistes confrontés à un symptôme associé.

3.3. Circonstances de découverte / suspicion du diagnostic

3.3.1. Signes de rachitisme / ostéomalacie

Beaucoup de signes osseux sont communs aux différents types de rachitisme, incluant les rachitismes vitamine D-dépendants (le plus souvent liés à un rachitisme carenciel, plus rarement en lien avec les rachitismes génétiques décrits dans ce PNDS) et vitamine-D indépendants (rachitisme hypophosphatémique et hypophosphatasie) (Carpenter, Shaw et al. 2017).

Le rachitisme est un syndrome clinique et radiologique caractérisé par un défaut de minéralisation de la plaque de croissance. Il est toujours associé à une ostéomalacie, correspondant à un défaut de minéralisation de l'os (**Figure 2**).

Les principaux **signes de rachitisme** sont :

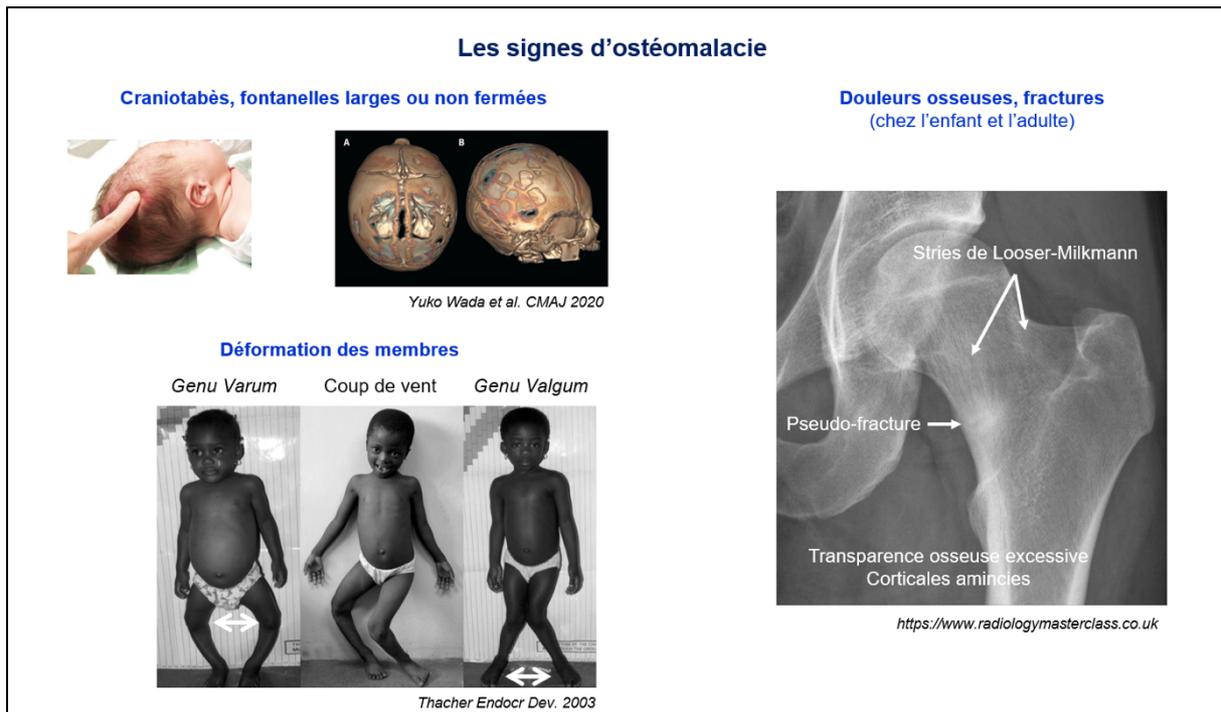
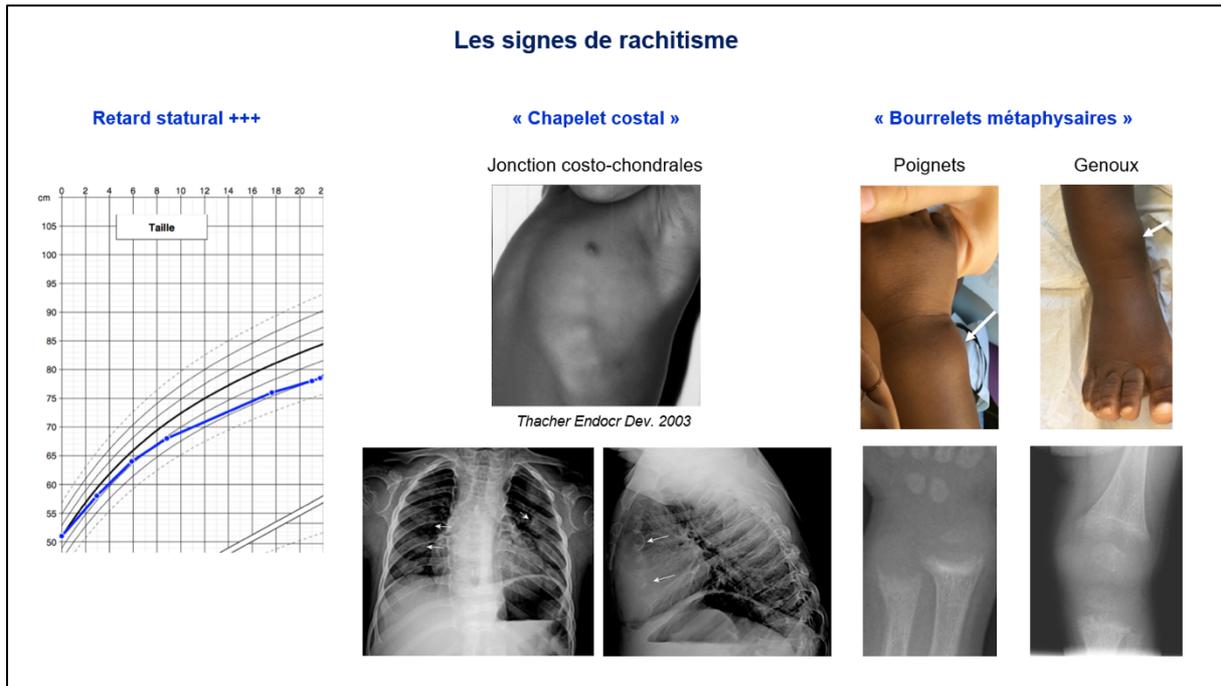
- Retard de croissance staturale
- Bourrelets métaphysaires au niveau des poignets, des genoux, des chevilles et des côtes
- Anomalies métaphysaires radiologiques avec augmentation de la hauteur de la plaque de croissance, élargissement des métaphyses avec spicules latérales, aspect en cupule « toit de pagode », disparition du front d'ossification aboutissant à un aspect irrégulier et flou de la ligne métaphysaire

Les principaux **signes d'ostéomalacie** sont :

- Craniotabès, retard de fermeture des fontanelles avec sutures larges chez le nourrisson
- Déformation des membres inférieurs, le plus souvent en *genu varum* et plus rarement en *genu valgum* ou en « coup de vent », à partir de l'âge d'acquisition de la marche
- Déformation des membres supérieurs avec arcatures marquées

Dans les rachitismes vitamine D-dépendants, du fait de l'hyperparathyroïdie secondaire associée, il existe également une augmentation de la résorption osseuse avec diminution de la masse osseuse, pouvant se manifester par des douleurs osseuses, des fractures et des signes radiographiques (corticales fines, résorption sous-périostée, transparence osseuse excessive, disparition de la lamina dura).

Figure 2. Signes cliniques et radiologiques de rachitisme et d'ostéomalacie



(Thacher 2003, Wada, Kubo et al. 2020)

Les rachitismes VDDR ont fréquemment des **manifestations orales**. Elles s'expliquent par une minéralisation perturbée des tissus qui composent la dent et le parodonte : émail, dentine, cément et os alvéolaire (Foster, Nociti Jr et al. 2014). La sévérité de l'atteinte est très variable, tout comme son retentissement clinique. Les manifestations peuvent affecter les deux dentures (temporaire et permanente) ou seulement l'une des deux, avec parfois une atteinte plus sévère sur l'une des dentures. Elles sont détectées lors d'un examen clinique et radiologique par un dentiste ayant une expertise dans les atteintes orales des maladies rares.

Les atteintes les plus courantes sont des défauts de structure de l'émail de type hypoplasiques, localisés ou généralisés (on parle alors d'amélogénèse imparfaite hypoplasique) associés à des colorations (Kovacs, Chaussain et al. 2021). Ces défauts amélaire sont facilement diagnostiqués à l'examen clinique. Ils touchent principalement les incisives, canines et molaires et causent un préjudice esthétique important, une susceptibilité accrue à la carie dentaire. Ils nécessitent à court ou moyen terme des traitements restaurateurs directs et indirects (Gjørup, Beck-Nielsen et al. 2018). Une hypoplasie de la dentine, se manifestant radiologiquement par une épaisseur dentinaire réduite et par conséquent des chambres pulpaires larges, peut également être présente, en particulier chez l'enfant, tout comme des racines dentaires courtes (Zambrano, Nikitakis et al. 2003). Cette hypoplasie peut entraîner des hypersensibilités dentinaires et, cumulée aux défauts amélaire, pourrait contribuer à une susceptibilité accrue à la carie dentaire et au développement d'infections endodontiques. Le cément et l'os alvéolaire sont également perturbés et pourraient expliquer la survenue de parodontites généralisées précoces et sévères.

Les manifestations orales s'améliorent avec les traitements systémiques du rachitisme, qui participent à corriger progressivement la minéralisation défectueuse de la dentine, du cément et de l'os alvéolaire. L'impact du traitement dépend beaucoup de l'âge auquel il est donné. Ainsi, des défauts amélaire peuvent ne pas être présents sur les dents permanentes qui se développent le plus tardivement (prémolaires, 2ème et 3ème molaires) si le traitement du rachitisme est précoce (**Figure 3**).

Figure 3. Manifestations orales



Patiente de 47 ans présentant un VDDR-1A secondaire à des variants pathogènes bi-alléliques du gène CYP27B1.

A. Les manifestations orales du rachitisme sont ici des défauts de l'émail (type hypoplasie, bien visibles sur les incisives mandibulaires et touchant principalement les incisives et molaires) ainsi qu'une parodontite généralisée. Les incisives maxillaires ont été restaurées.

B. Sur les radiographies rétro-alvéolaires, on note une perte osseuse généralisée.

Certains enfants peuvent présenter une **craniosténose**, ainsi que des complications d'hypertension intracrânienne.

Concernant l'âge des premières manifestations dans les rachitismes VDDR, les signes de rachitisme sont absents à la naissance (Kovacs 2018). Ainsi, il ne semble pas possible d'évoquer le diagnostic lors des échographies anténatales ni en période néonatale.

En fonction du type de VDDR, l'âge de début de présentation est variable. Dans les VDDR-1A et 2, les anomalies de la calcémie et de la phosphatémie apparaissent généralement dans les premiers mois de vie, suivies par l'apparition des anomalies cliniques et radiologiques de rachitisme dans les deux premières années (Levine 2020). Dans le VDDR-1B, l'apparition des signes clinique peut-être plus tardive.

3.3.2. Signes en lien avec l'hypocalcémie

Les signes d'hypocalcémie sont communs aux rachitismes vitamine D-dépendants qu'ils soient acquis (rachitisme carenciel) ou génétiques (VDDR).

- Hyperexcitabilité neuromusculaire :
 - Chez le nourrisson : trémulations, mouvements anormaux, agitation, cris
 - Chez l'enfant : paresthésies, crampes musculaires, tétanie
 - Signes de Chvostek (contraction du muscle supérieur de la lèvre en réponse à une percussion du nerf facial) et de Trousseau (contraction spastique des fléchisseurs du carpe et des phalanges et du muscle extenseur des doigts, dite « en main d'accoucheur »)
 - ROT vifs, diffus, polycinétiques
 - Convulsions (généralement tonico-cloniques généralisées)
 - Faiblesse musculaire avec décalage des acquisitions motrices

- Signes respiratoires (surtout présents chez le nourrisson) :
 - Accès de tachypnée superficielle avec cyanose, alternant avec des ralentissements du rythme respiratoire et/ou des pauses, s'accompagnant parfois d'une reprise bruyante évoquant un stridor congénital
 - Au maximum, laryngospasme de début brutal avec rejet de la tête en arrière, apnée, malaises graves (arrêt respiratoire)

- Signes cardiaques :
 - Allongement du QT
 - Plus rare : ondes T pointues ("en tente"), aplaties ou inversées
 - Bloc et fibrillation ventriculaire
 - Cardiomyopathie dilatée avec risque d'insuffisance cardiaque et de décès

Dans les cas d'hypocalcémies sévères, le pronostic vital peut-être engagé du fait de ces atteintes neurologiques (convulsions), cardiaques (troubles du rythme, arrêt cardiaque), et respiratoires (laryngospasme) (Pepe, Colangelo et al. 2020).

3.3.3. Autres signes cliniques associés aux VDDR

Dans le VDDR-2A, une **alopécie** est presque toujours présente, elle peut être partielle ou totale, s'exprimant généralement avant 24 mois (Malloy, Xu et al. 2002, Faiyaz-UI-Haque, AlDhalaan et al. 2018). Une atteinte dermatologique avec la présence de **papules folliculaires** est également observée (Arita, Nanda et al. 2008). Bien que plus rare, une **surdité de perception** est également possible dans le VDDR-2A (Arita, Nanda et al. 2008).

Dans le VDDR-1A, un patient a été décrit avec la survenue d'une cataracte bilatérale à l'âge de 4 ans (Méaux, Harambat et al. 2023).

3.3.4. Caractéristiques biologiques et hormonales

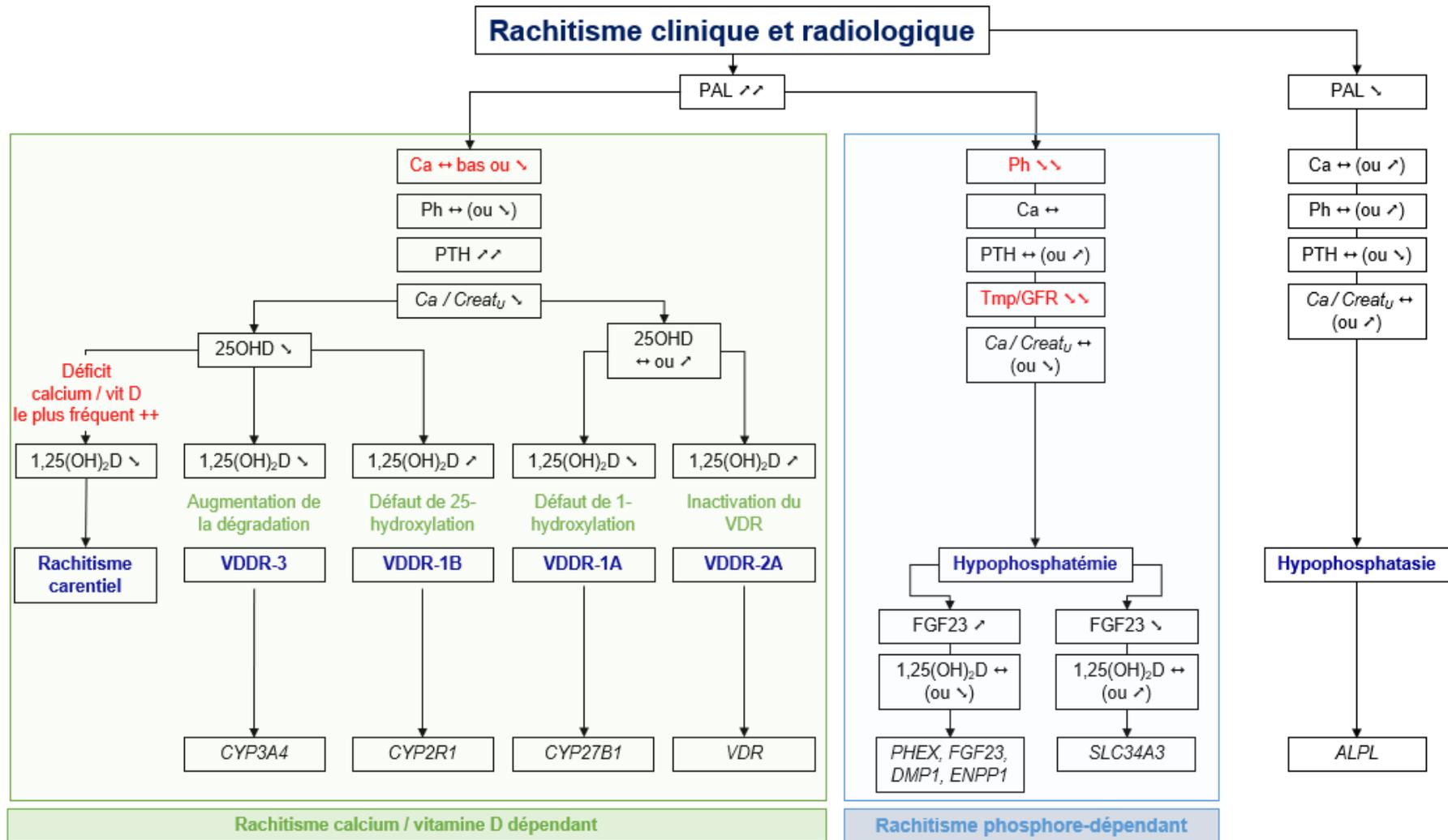
Les explorations biologiques et hormonales permettent de confirmer le diagnostic de VDDR et d'exclure les autres causes de rachitisme (**Figure 4**).

Les anomalies biologiques précèdent les signes cliniques et radiologiques. Ceci est à prendre en compte pour les études de cas familiaux (apparentés, en particulier concernant la fratrie) : un enfant asymptomatique, en particulier s'il est plus jeune que le cas index, doit bénéficier d'analyses biologiques avant d'être considéré comme non atteint.

Les phosphatases alcalines sont toujours augmentées et signent le rachitisme.

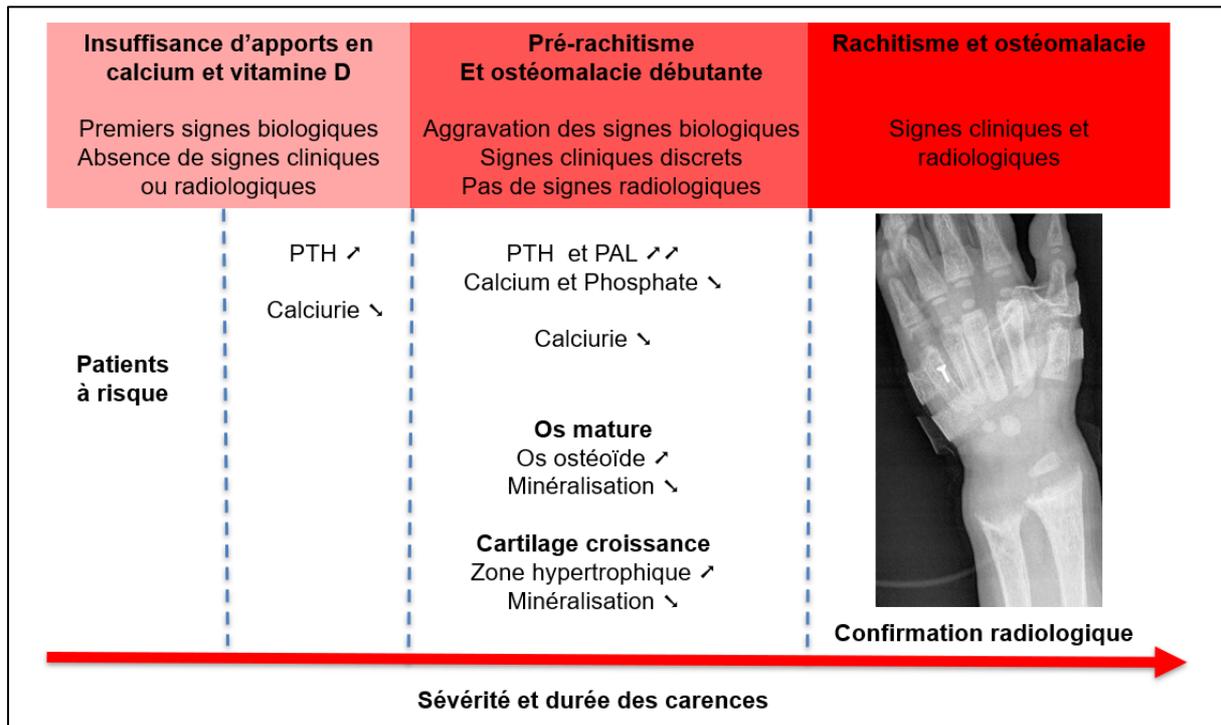
Suite au défaut d'action de la vitamine D, il y a un défaut d'absorption intestinale du calcium, ce qui induit une hyperparathyroïdie réactionnelle. Lorsque le processus pathologique se prolonge, la calcémie diminue progressivement. La calcémie peut être initialement normale-basse, notamment dans les pertes de fonction partielles de CYP27B1 (Méaux, Harambat et al. 2023). La phosphatémie est variable, normale ou diminuée (Levine 2020).

Figure 4. Arbre diagnostique d'un rachitisme



Suivant les stades de Fraser (**Figure 5**), l'hypophosphatémie peut précéder la survenue de l'hypocalcémie avec l'apparition progressive : d'abord, une hyperparathyroïdie, suivie d'une hyperparathyroïdie avec hypophosphatémie, et enfin l'association de l'hypocalcémie, hypophosphatémie, et hyperparathyroïdie (Fraser, Kooh et al. 1967).

Figure 5. Stades de Fraser



(Uday and Högler 2017)

C'est le dosage des métabolites de la vitamine D (25OHD et 1,25(OH)₂D) qui permet de confirmer le diagnostic de VDDR (Levine 2020) (**Tableau 1**). Le dosage de ces métabolites doit-être réalisé avant la mise en route d'un traitement vitaminique. Ils peuvent également permettre également de distinguer les différentes formes de VDDR, mais les analyses génétiques permettent de le confirmer au niveau moléculaire.

Dans les VDDR, les concentrations de 25OHD sont variables. Elles sont souvent abaissées du fait de l'hydroxylation en 1,25(OH)₂D accentuée par l'hyperparathyroïdie, de l'augmentation du catabolisme par la 24-hydroxylase CYP24A1 et des fréquentes carences en vitamine D associées. En cas de carence initiale en vitamine D, il sera important de reconstruire le bilan après recharge en vitamine D.

Les concentrations de 1,25(OH)₂D permettent de différencier les sous-types de VDDR (Levine 2020).

Tableau 1. Récapitulatif des différents types de VDDR.

TYPE	GÈNE	TRANSMISSION	MÉCANISME	PROFIL DES METABOLITES DE LA VITAMINE D
VDDR-1A MIM #264700	<i>CYP27B1</i> MIM *609506	AR	Défaut de 1-alpha-hydroxylation rénale	25OHD normale ou élevée 1,25(OH) ₂ D basse
VDDR-1B MIM #600081	<i>CYP2R1</i> MIM *608713	AR	Défaut de 25-hydroxylation hépatique	25OHD basse 1,25(OH) ₂ D élevée**
VDDR-2A * MIM #277440	<i>VDR</i> MIM *601769	AR	Inactivation du récepteur à la vitamine D	25OHD normale ou élevée 1,25(OH) ₂ D élevée
VDDR-2B MIM #600785	?	?	?	25OHD normale ou élevée 1,25(OH) ₂ D élevée
VDDR-3 MIM #619073	<i>CYP3A4</i> MIM *124010	AD	Gain de fonction, augmentation de la dégradation	25OHD basse 1,25(OH) ₂ D basse

* Avec ou sans alopecie (cf chapitre 3.4. Confirmation moléculaire du diagnostic)

** Si la 25OHD est effondrée, la 1,25(OH)₂D pourrait ne pas être augmentée

3.4. Confirmation moléculaire du diagnostic

Bien que les anomalies biologiques de la calcémie, de la phosphatémie et des métabolites de la vitamine D permettent d'orienter le diagnostic, celui-ci peut être difficile à établir au stade précoce en raison des similarités entre les différentes formes et de la variabilité des présentations. Il est conseillé de procéder à une confirmation moléculaire du diagnostic pour les patients chez lesquels le diagnostic a été suspecté. L'étude génétique moléculaire peut être réalisée à tout âge ; elle apportera des informations importantes pour la prise en charge et est indispensable dans le contexte du conseil génétique. L'analyse en première intention d'un panel de gènes impliqués dans le métabolisme phosphocalcique, plutôt qu'une analyse gène par gène, est aujourd'hui recommandée.

Les VDDR-1A, 1B, et 2A sont liés à des variants pathogènes bi-alléliques dans les gènes *CYP27B1*, *CYP2R1* et *VDR*, il s'agit donc de pathologies à transmission autosomique récessive. Le VDDR-3, lié à des variants pathogènes hétérozygotes dans le gène *CYP3A4*, est une pathologie à transmission autosomique dominante.

La confirmation diagnostique chez le probant est obtenue par la recherche de variations dans l'un des quatre gènes impliqués. Ces gènes codent pour des protéines impliquées dans le métabolisme de la vitamine D ou pour son récepteur.

Si l'approche étiologique par l'analyse d'un panel de gènes effectuée dans un laboratoire rattaché au CRM de Métabolisme du Calcium et du Phosphate et à la filière OSCAR s'avère négative, il est fortement recommandé de poursuivre par une analyse du génome entier dans le cadre du Plan France Médecine Génomique.

- *CYP27B1* :

Le gène *CYP27B1* (MIM*609506) code pour la 25-hydroxyvitamine D-1-alpha-hydroxylase (1-alpha-hydroxylase), une enzyme du tubule rénal proximal qui permet l'hydroxylation de la 25-hydroxyvitamine D en 1,25(OH)₂D. Les variants bi-alléliques pathogènes, prédits perte de fonction dans *CYP27B1*, sont responsables d'un déficit en 1-alpha-hydroxylase, entraînant une baisse de 1,25(OH)₂D avec une concentration normale ou élevée de 25OHD. Ceci est responsable du phénotype de VDDR-1A.

Le variant pathogène c.1319_1325dup (p.Phe443ProfsTer24) est un variant récurrent identifié de survenue *de novo* dans différentes populations (Wang, Lin et al. 1998).

Du fait d'un effet fondateur dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean au Québec, le variant pathogène c.1166G>A (p.Arg389His) y est fréquemment retrouvé (fréquence des hétérozygotes à 1/29), et explique l'incidence élevée de la maladie à 1 pour 2916 naissances (Fortin, Girard et al. 2022).

Le variant pathogène c.385G>A p.(Ala129Thr) présent à l'état homozygote, induit un phénotype clinique plus modéré lié à une perte de fonction partielle de *CYP27B1* (Méaux, Harambat et al. 2023).

- *CYP2R1* :

Le gène *CYP2R1* (MIM*608713) code pour la vitamine D-25-hydroxylase, une enzyme hépatique qui permet l'hydroxylation de la vitamine D native en 25OHD. Les variants bi-

alléliques pathogènes, prédits perte de fonction dans *CYP2R1*, sont responsables d'un déficit en 25-hydroxylase, entraînant une baisse ou un effondrement de la concentration de 25OHD associé à une concentration habituellement élevée de 1,25(OH)₂D (en cas d'effondrement de la 25OHD, la 1,25(OH)₂D peut ne pas être augmentée). Ceci est responsable du phénotype de VDDR-1B.

Le variant faux-sens c.296T>C (p.Leu99Pro) a été identifié de manière récurrente (Molin, Wiedemann et al. 2017). A noter que les apparentés porteurs à l'état hétérozygote du variant c.296T>C (p.Leu99Pro) sont vraisemblablement plus à risque de carence vitaminique que la population générale (Thacher, Levine et al. 2017).

- *VDR* :

Le gène *VDR* (ou *NR1H1*) (MIM*601769) code pour le récepteur nucléaire de la vitamine D active (1,25(OH)₂D). La protéine VDR contient un domaine à doigts de zinc pour la liaison à l'ADN, jouant le rôle d'activateur de la transcription, et un domaine de liaison du ligand. Les variants bi-alléliques pathogènes, prédits perte de fonction dans *VDR*, entraînent une résistance à la vitamine D, responsable du phénotype de VDDR-2A. La concentration de 25OHD peut être normale ou augmentée, en lien avec un défaut d'induction de l'enzyme CYP24A1.

Une proposition de corrélation génotype-phénotype a été réalisée, remarquant que tous les individus avec des variants retrouvés dans le domaine de liaison à l'ADN ont une alopecie, tandis que seuls un tiers des individus avec des variants dans le domaine de liaison du ligand sont concernés (Arita, Nanda et al. 2008). Les individus présentant une alopecie montrent également une résistance plus sévère à la vitamine D que ceux n'en ayant pas.

En l'absence d'alopecie, l'existence de variations pathogènes du domaine de liaison du ligand (*ligand-binding domain*, LBD) du VDR doit être envisagée, justifiant un traitement par vitamine D active à forte dose.

- *CYP3A4* :

Le gène *CYP3A4* (MIM*12010) code pour le cytochrome P450 le plus abondant au niveau hépatique, capable d'inactiver la 25OHD et la 1,25(OH)₂D, mais avec une faible affinité. La présence du variant gain de fonction c.902T>C (p.I301T) à l'état hétérozygote dans *CYP3A4* a été décrite chez trois familles indépendantes, présentant un phénotype de VDDR-3 (Roizen, Li et al. 2018, Mantoanelli, de Almeida et al. 2023). L'effet de ce variant faux-sens a été prouvé par des analyses fonctionnelles et explique une dérégulation de l'inactivation des métabolites

de la vitamine D, entraînant une diminution des concentrations de 25OHD et de 1,25(OH)₂D (Roizen, Li et al. 2018).

3.5. Diagnostics différentiels

3.5.1. Autres causes de rachitismes

Les principaux diagnostics différentiels des rachitismes VDDR comprennent les autres formes de rachitisme, notamment le rachitisme carenciel, le rachitisme hypophosphatémique, et l'hypophosphatasie.

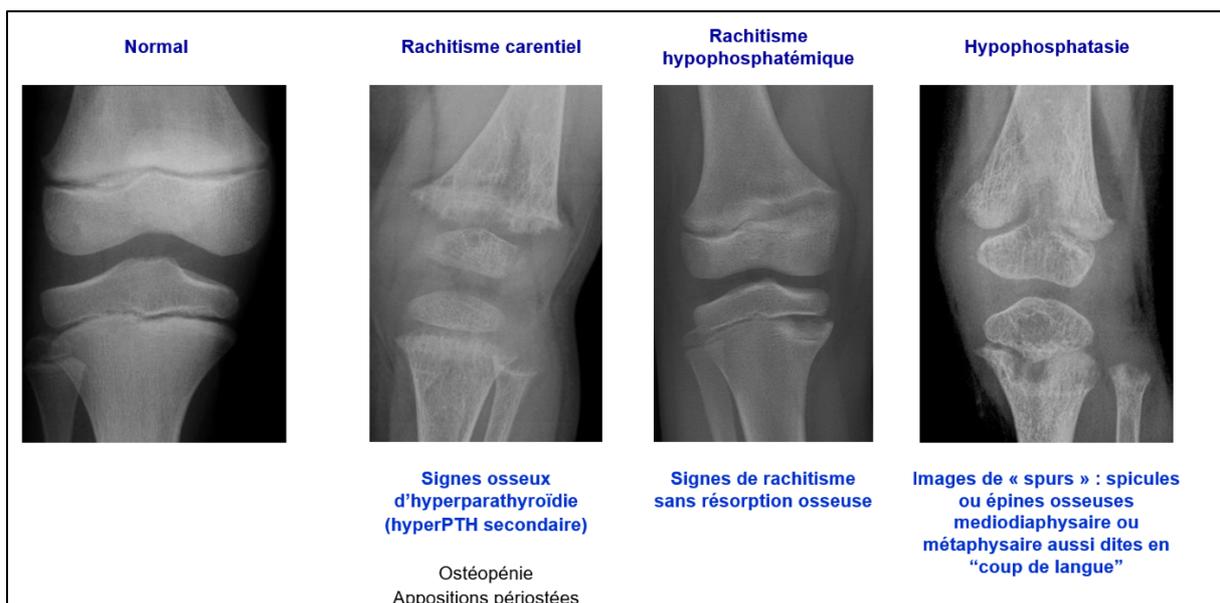
- Rachitisme carenciel : Comme discuté précédemment, le diagnostic de rachitisme carenciel peut parfois être posé à tort lorsque la concentration de 25OHD est basse. Le diagnostic de VDDR doit être envisagé si les anomalies osseuses et biologiques persistent malgré une recharge adéquate en vitamine D.

- Rachitisme hypophosphatémique : Dans le cas des rachitismes hypophosphatémiques, on observe une hypophosphatémie. De plus, la parathormone (PTH) étant normale, il n'y a pas de signes osseux d'hyperparathyroïdie tels que l'ostéopénie et les appositions périostées.

- Hypophosphatasie : En cas d'hypophosphatasie, les phosphatases alcalines sont basses et des signes radiologiques spécifiques, comme le « coup de langue » métaphysaire, peuvent être observés.

- Résistance à la PTH : Enfin, une hypocalcémie avec hyperparathyroïdie secondaire, mais associée à une phosphatémie élevée, doit faire évoquer une résistance à la PTH et un iPPSD (cf. PNDS spécifique).

Figure 6. Signes radiologiques des différents types de rachitisme



3.5.1.1. *Rachitisme carentiel*

Le rachitisme carentiel est la principale cause de rachitisme chez les enfants à travers le monde. Il est causé par une carence en vitamine D et/ou par des apports insuffisants de calcium (Munns, Shaw et al. 2016). Au milieu du 20^{ème} siècle, le rachitisme carentiel avait presque disparu des pays industrialisés grâce à la supplémentation systématique en vitamine D et à l'enrichissement des laits artificiels (substituts du lait maternel). En France, la supplémentation en vitamine D a été mise en œuvre par arrêtés ministériels publiés en 1963 et 1971, et l'enrichissement des laits infantiles en 1992 (Flot, Porquet-Bordes et al. 2020). Ces mesures ont conduit à une nette diminution de l'incidence et à la quasi-disparition du rachitisme carentiel en France à partir des années 80 (Vidailhet, Mallet et al. 2012, Flot, Porquet-Bordes et al. 2020). Cependant, plusieurs études publiées au cours des vingt dernières années ont montré une recrudescence de l'incidence en Europe et en Amérique du Nord, avec une incidence actuelle estimée à environ 3/100 000 enfants (Flot, Porquet-Bordes et al. 2020). Les enfants sont particulièrement exposés, avec des incidences annuelles décrites de 6 à 7 pour 100 000 enfants pour des enfants de moins de 3 et 5 ans respectivement (Flot, Porquet-Bordes et al. 2020). Certains facteurs de risque sont propres aux nourrissons : carence en vitamine D chez la mère, allaitement prolongé et apport insuffisant en calcium ou vitamine D, phototypes IV à VI ou exposition limitée au soleil, et le fait de vivre à des latitudes élevées pendant les saisons d'hiver et de printemps (Munns, Shaw et al. 2016). Il est crucial d'identifier les populations où la prévention a échoué, afin de dépister les enfants à haut risque et d'initier les traitements appropriés pour éviter les complications futures (Flot, Porquet-Bordes et al. 2020). Bien que l'incidence précise du rachitisme carentiel en France ne soit pas complètement connue, il a été rapporté que 3 % des patients présentent une carence sévère en vitamine D, ce qui expose au risque de développement d'un rachitisme (Mallet, Gaudelus et al. 2014).

Les recommandations de supplémentation en calcium et vitamine D ont été actualisées en France en 2022 pour prévenir le rachitisme (Bacchetta, Edouard et al. 2022)(**Annexe 1**). En cas d'insuffisance ou de déficit en vitamine D, un protocole de recharge est proposé en **Annexe 2**.

3.5.1.2. *Hypophosphatémies héréditaires à FGF23 élevé*

Les hypophosphatémies héréditaires à FGF23 élevé sont aussi appelées rachitismes « hypophosphatémiques » (cf PNDS dédié). Parmi ces pathologies, la plus courante est la forme de transmission liée à l'X appelée hypophosphatémie liée à X (*X-linked hypophosphatemia*, XLH).

Chez l'enfant, ces affections se manifestent par un rachitisme, un retard dans l'apprentissage de la marche, une déformation des membres inférieurs, un retard de croissance (tant en taille qu'en poids), une craniosténose, et des abcès dentaires spontanés. À l'âge adulte, les patients présentent des douleurs musculo-squelettiques diffuses, de fractures ou fissures osseuses, une arthrose précoce, des ossifications ou calcifications, des enthésopathies, ainsi qu'une faiblesse musculaire, principalement au niveau des muscles proximaux, avec asthénie, et une atteinte dentaire sévère (Salcion 2018).

Sur le plan biologique, on observe une hypophosphatémie avec phosphaturie, une calcémie normale et une concentration sanguine de FGF23 intacte normale ou élevée. Une concentration élevée de phosphatases alcalines (PAL) peut également être retrouvée, surtout chez l'enfant (Salcion 2018).

La forme la plus fréquente (80% des cas) est l'hypophosphatémie liée à l'X (XLH), dont le gène *PHEX* est responsable, avec des variants ségrégant sur un mode de transmission dominant lié à l'X. Plus rarement, des variants hétérozygotes dans *FGF23* sont retrouvés, responsable d'hypophosphatémie autosomique dominante, tandis que des variants dans *DMP1* et *ENPP1* sont responsables tous deux d'une forme d'hypophosphatémie autosomique récessive (Salcion 2018).

3.5.1.3. Hypophosphatasie

L'hypophosphatasie est une maladie rare génétique affectant la minéralisation osseuse et dentaire. Elle présente un continuum allant de formes périnatales létales à des formes très modérées, avec une expression principalement dentaire. La forme pédiatrique peut être considérée comme un diagnostic différentiel des rachitismes VDDR.

Chez l'enfant, l'hypophosphatasie se manifeste par une perte prématurée des dents de lait. Dans certains cas plus rares, des anomalies de la dentine ou de l'émail des dents peuvent également être observées. Les enfants peuvent présenter un retard de croissance, une démarche dandinante, des fractures non traumatiques métaphyso-diaphysaires avec une consolidation retardée, des anomalies métaphysaires, une faible minéralisation osseuse et une fatigue musculaire accrue (Rothenbuhler 2021).

Le gène responsable est *ALPL* qui code pour la TNSALP (phosphatase alcaline non tissus-spécifique). L'activité de l'enzyme TNSALP est mesurée pour le diagnostic biologique de

l'hypophosphatasie et est retrouvée comme abaissée en raison des variants pathogènes dans *ALPL* responsables d'une baisse de l'activité enzymatique. Le mode de transmission peut être autosomique récessif ou dominant (Rothenbuhler 2021).

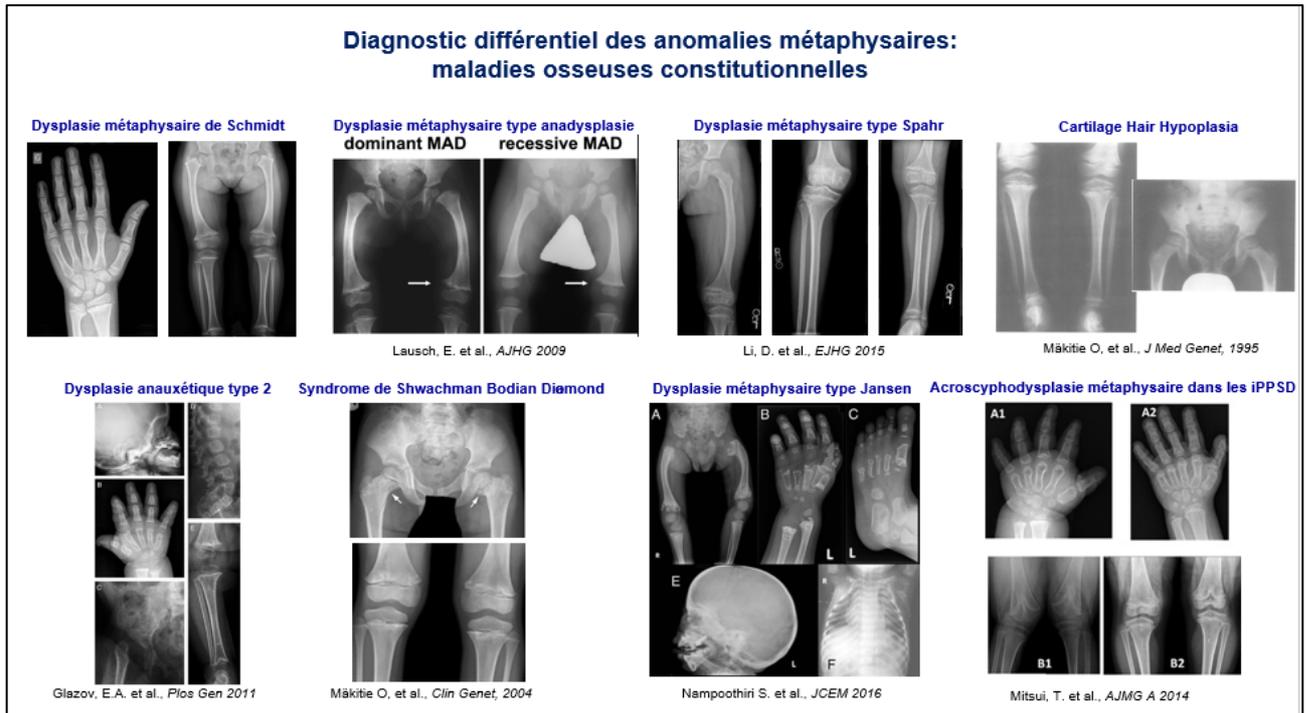
3.5.2. Autres maladies avec atteinte métaphysaire

Les situations suivantes sont à considérer comme des diagnostics différentiels car l'atteinte métaphysaire peut être proche (**Figure 7**), cependant le bilan phosphocalcique et le dosage des métabolites de la vitamine D sont normaux.

3.5.2.1. Maladies osseuses constitutionnelles

- Maladies osseuses constitutionnelles avec atteinte métaphysaire pure :
 - Dysplasie métaphysaire de Schmidt [MIM#156500], AD, liée au gène *COL10A1*
 - Dysplasie métaphysaire de type anadysplasie de type 1 [MIM# 602111] (AD, liée au gène *MMP13*), ou de type 2 [MIM#613073] (AR, liée au gène *MMP9*)
 - Dysplasie métaphysaire de type Spahr [MIM#250400], AR, liée au gène *MMP13*
- Maladies génétiques syndromiques avec atteinte osseuse et extra-osseuses :
 - Dysplasie métaphysaire de type Mc Kusick ou syndrome cartilage hair hypoplasia [MIM# 250250], AR liée au gène *RMRP*
 - Dysplasie anauxétique de type 1 [MIM# 607095] (AR, liée au gène *RMRP*), de type 2 [MIM#617396] (AR liée au gène *POPI*), ou de type 3 [MIM # 618853] (AR, liée au gène *NEPRO*)
 - Syndrome de Shwachman-Diamond [MIM#260400], AR, lié au gène *SBDS*
 - Dysplasie métaphysaire de type Jansen [MIM #156400], AD, liée au gène *PTHRI*
 - Acroscyphodysplasie métaphysaire présente dans les iPPSD (pathologies de l'inactivation de la signalisation PTH/PTHrP)

Figure 7. Signes radiographiques de maladies osseuses constitutionnelles avec atteinte métaphysaire

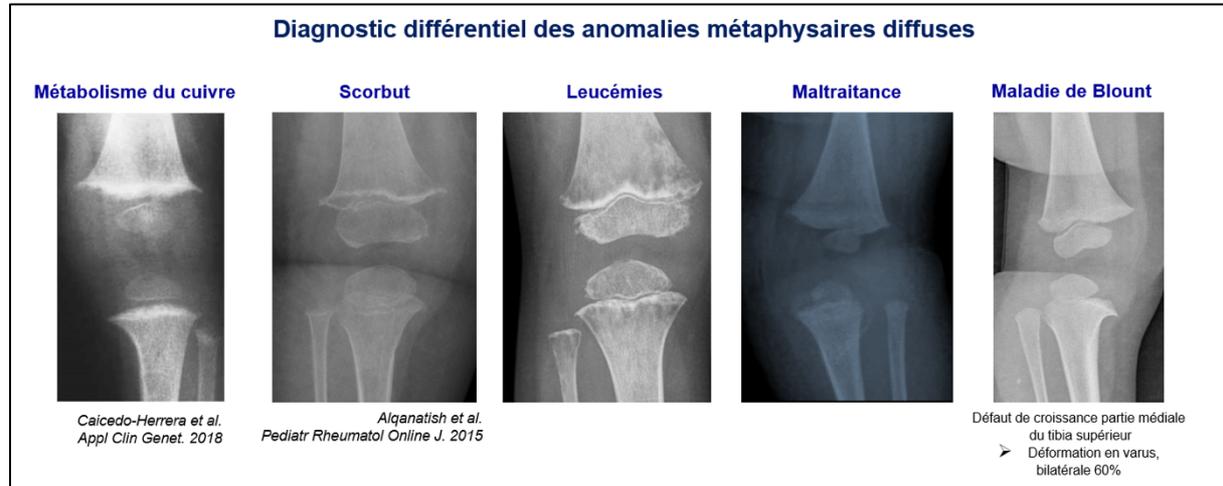


3.5.2.2. Autres présentations avec anomalies métaphysaires

- **Maladies du métabolisme du cuivre**, XLR, en lien avec des variations pathogènes dans le gène *ATP7A* [MIM*300011] (Kaler and DiStasio 2021). La forme la plus modérée est le syndrome de la corne occipitale caractérisé par des exostoses osseuses (dont les cornes occipitales sont pathognomoniques), une atteinte du tissu conjonctif avec un cutis laxa et un pili torti, des diverticules de la vessie, des hernies inguinales et une tortuosité vasculaire (Beyens, Van Meensel et al. 2019). Les anomalies osseuses incluent des incurvations des os longs, un élargissement médio-diaphysaire, des éperons métaphysaires et un aspect arrondi des ailes iliaques. Un trouble du neurodéveloppement est possible mais variable. La forme la plus sévère est le syndrome de Menkes dont la présentation est celle d'une maladie neurodégénérative progressive précoce et sévère du nourrisson, associée aux signes précédemment décrits.
- **Scorbut** en lien avec une carence profonde et prolongée en vitamine C. Du fait d'une recrudescence de cette maladie, ce diagnostic doit être évoqué notamment en présence de bandes métaphysaire radio-opaques sur les radiographies (lignes blanches de Fraenkel)
- **Lymphome avec atteinte osseuse**

- **Maltraitance**
- **Maladie de Blount**

Figure 8. Signes radiographiques d'autres diagnostics différentiels avec atteinte métaphysaire



3.6. Place de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)

Le diagnostic est souvent difficile à établir et nécessite généralement de faire plusieurs bilans biologiques successifs ; c'est l'évolution après une recharge significative en vitamine D et/ou sous analogues actifs de la vitamine D qui peut aider. La discussion entre experts est un support important et se fait dans le cadre de la RCP CRM de Métabolisme du Calcium et du Phosphate (<https://www.filiere-oscar.fr/13555-demande-d-avis-d-expert.htm>).

3.7. Évaluation de la sévérité / extension de la maladie / recherche de comorbidités / évaluation du pronostic

Il est essentiel de réaliser une évaluation initiale afin de définir la sévérité de la maladie et de détecter les complications qui lui sont associées. Cette évaluation constitue le point de départ pour établir un suivi approprié.

En cas de signes évocateurs d'hypocalcémie, des examens biologiques et un ECG seront réalisés en urgence pour discuter la prise en charge thérapeutique la plus adaptée (**Annexe 3**).

En dehors de la période d'urgence, l'évaluation comprend :

- Courbe de croissance et examen clinique complet
- Examen dentaire (recherche d'une hypoplasie de l'émail, amélogénèse imparfaite, caries)

- Bilan auditif (recherche d'une surdité de perception si VDDR-2A)
- Biologie sanguine et urinaire, idéalement à jeun :
 - Concentration de calcium total et ionisé, phosphate, phosphatases alcalines, magnésium, PTH, 25-OHD et 1,25(OH)₂D
 - Ionogramme sanguin, créatininémie, protidémie, bilan hépatique complet (TGO, TGP, Gamma GT, bilirubine)
 - Rapport calciurie sur créatininurie sur miction
- Radiographies du poignet et du genou gauches, recherche de signes de rachitisme :
 - Métaphyses irrégulières, floues, frangées et de forme concave
 - Transparence excessive et diffuse des différentes pièces osseuses avec des corticales amincies, fracture
- Echographie cardiaque à la recherche d'une cardiopathie dilatée
- Echographie rénale à la recherche d'une néphrocalcinose
- Examen ophtalmologique à la recherche d'une cataracte précoce (VDDR-1A) ou d'une HTIC
- Scanner cérébral si suspicion de craniosténose

3.8. Annonce du diagnostic / Information du patient

L'annonce du diagnostic doit être effectuée lors d'une consultation spécifique par le médecin ayant prescrit l'analyse moléculaire qui a confirmé le diagnostic.

L'objectif est d'informer le patient et/ou ses représentants légaux (si mineur), des caractéristiques principales de la maladie, des options de prise en charge et de suivi, ainsi que des possibilités de conseil génétique.

L'information fournie se concentre principalement sur la nature de la maladie et son mode de transmission chez les apparentés, les symptômes et les signes d'alerte qui nécessitent une consultation rapide, les options de traitement, les complications potentielles, la planification des consultations de suivi, ainsi que les mesures d'accompagnement social.

Il est fortement recommandé de proposer un soutien psychologique au patient et à sa famille.

Un courrier récapitulatif des éléments abordés dans la consultation d'annonce adressé aux médecins référents qui suivent le patient permet de les informer du diagnostic et du plan de traitement.

En raison de la complexité des informations communiquées, il peut être nécessaire d'organiser une deuxième consultation quelques semaines après l'annonce du diagnostic. Cela permettrait de répondre aux questions en suspens et, si nécessaire, d'envisager un suivi psychologique adapté aux besoins de la famille.

Lorsque cela est réalisable, un suivi pluridisciplinaire au sein d'un hôpital de jour peut être organisé dans le centre de référence. Cette approche vise à faciliter l'accompagnement du patient et de sa famille, ainsi qu'à regrouper les divers examens nécessaires au suivi médical.

3.9. Conseil génétique

Dans la majorité des cas, les rachitismes VDDR sont le fait d'un mode de transmission autosomique récessif. Seul le VDDR-3 a été rapporté avec un mode de transmission autosomique dominant.

Lorsqu'un diagnostic de VDDR est posé, il convient de proposer un dépistage familial par des analyses biologiques et une enquête familiale génétique. Dans le cas d'un diagnostic de VDDR-1B, les apparentés porteurs d'un variant à l'état hétérozygote dans le gène *CYP2R1* peuvent également être à risque de carence vitaminique, aussi il conviendra dans ce cas de réaliser une enquête familiale élargie.

Concernant le diagnostic anténatal, les indications doivent être discutées au cas par cas dans les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN). De même, les demandes de diagnostic pré-implantatoire (DPI) doivent être examinées en lien avec les centres labellisés en DPI en France, également au cas par cas.

3.9.1. Forme autosomique récessive AR (VDDR-1A, 1B, 2A, 2B)

Pour les formes récessives, les variants bi-alléliques sont souvent hérités de chaque parent asymptomatique. Lorsque les deux parents sont porteurs d'un variant pathogène, le risque de récurrence au sein du couple est estimé à 25% pour chaque grossesse. Ce risque correspond à la probabilité que chaque parent transmette le variant pathogène.

3.9.2. Forme autosomique dominante AD (VDDR-3)

Pour les formes dominantes, le cas index peut être porteur d'un variant de survenue *de novo* ou d'un variant hérité d'un parent symptomatique.

Si le variant est survenu *de novo* chez le cas index, le risque de récurrence pour ses parents est faible, de l'ordre de 1% (risque de mosaïque germinale). En revanche, le cas index a 50% de probabilité de transmettre le variant à sa descendance, donc 50% de risque de transmission de la pathologie.

Si le variant est hérité d'un parent symptomatique, le couple aura un risque de récurrence estimé à 50%, équivalent à la probabilité que le parent porteur transmette à nouveau le variant responsable.

4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

4.1. Objectifs

- Améliorer la morbidité et la survie des formes graves (traitement de l'hypocalcémie aiguë)
- Dépister et prendre en charge les complications cardiaques, neurologiques et respiratoires liées à l'hypocalcémie
- Prévenir les complications osseuses liées au rachitisme / ostéomalacie (retard de taille, déformation des membres, fragilité osseuse)
- Assurer une prise en charge précoce pluridisciplinaire afin de diminuer les répercussions de la maladie
- Accompagner le patient et sa famille dans toutes les dimensions du parcours médical et proposer une éducation thérapeutique.

4.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination

La prise en charge multidisciplinaire du VDDR est coordonnée par un médecin du CRMR/CCMR (le plus souvent Endocrinologue ou Néphrologue pédiatrique ou d'adulte) en lien avec le médecin de l'enfant et les différents spécialistes.

Les médecins pouvant être impliqués sont :

- Pédiatres ou médecins généralistes
- Néphrologues, Endocrinologues pédiatriques ou d'adultes
- Médecins urgentistes et réanimateurs

- Cardiologues, Pneumologues, ORL
- Chirurgiens orthopédistes, rhumatologues
- Radiologues
- Généticiens
- Dentistes
- Biologistes

Les personnels non-médicaux qui peuvent également être impliqués sont :

- Conseiller(e)s en génétique
- Infirmier(e)s
- Kinésithérapeutes, Psychomotricien(ne)s, Ergothérapeutes
- Diététicien(ne)s
- Psychologues
- Assistantes sociales
- Intervenant en activité physique adaptée

4.3. Modalités pratiques du traitement

Dans un premier temps, il est important de corriger l'hypocalcémie qui peut être à l'origine de complications neuro-musculaires, cardiaques et respiratoires pouvant engager le pronostic vital. Une fois la calcémie normalisée le traitement au long cours dépend du type de VDR.

4.3.1. Traitement symptomatique de l'hypocalcémie aigue en urgence

Le traitement de l'hypocalcémie dépend de la sévérité de l'hypocalcémie et des manifestations cliniques. Le bilan initial et la prise en charge thérapeutique sont précisés dans les annexes (**Annexe 3 et 4**).

4.3.2. Traitement étiologique au long cours en fonction du type de VDDR

Une fois la calcémie normalisée le traitement au long cours dépend du type de VDDR. Les différentes formes de la vitamine D sont précisées dans le **tableau 2**.

Tableau 2. Différentes formes de vitamine D

Formes de vitamine D	Molécules	Dénomination commerciale	Présentation
Vitamine D native	Cholécalciférol	Zyma-D ®	Suspension : 1 goutte = 300 UI Ampoules : 50 000 et 80 000 UI
		Uvedose ®	Ampoules : 50 000 et 100 000 UI
25OHD	Calcifediol	Dedrogyl ®	Suspension : 1 goutte = 5 µg
1OHD	Alfacalcidol	Un-alfa ®	Suspension : 1 goutte = 0,1 µg Capsules : 0,25 - 0,50 - 1 µg
1,25(OH) ₂ D	Calcitriol	Rocaltrol ®	Capsules : 0,25 µg

4.3.2.1. VDDR-1A

Le traitement du VDDR-1A (défaut de 1-alpha-hydroxylation de la vitamine D au niveau rénal) repose sur l'apport d'une forme de la vitamine D hydroxylée en 1 : l'alfacalcidol (correspondant à de la 1(OH)D; Un-alfa®) ou le calcitriol (correspondant à de la 1,25(OH)₂D ; Rocaltrol®).

L'alfacalcidol est le plus souvent utilisé en France. Il est donné en une prise, à la posologie initiale de 2 µg par jour en fonction de la sévérité de l'hypocalcémie à adapter en fonction de l'évolution. Les doses moyennes varient ensuite entre 0,5 à 1 µg par jour de 4 à 9 ans, et entre 1 à 2 µg par jour entre 11 et 15 ans (Edouard, Alos et al. 2011).

Le calcitriol est généralement administré en deux prises, avec une posologie initiale à 1 µg par jour. Par la suite, les doses varient de 0,25 à 0,75 µg par jour de 4 à 9 ans, et de 0,5 à 1 µg par jour de 11 à 15 ans.

La supplémentation habituelle en cholécalciférol doit-être poursuivie en raison d'une possible activité résiduelle de la 1-alpha-hydroxylase.

Au démarrage du traitement, une supplémentation en calcium doit être associée (deux fois les apports recommandés en incluant les apports alimentaires) pour éviter le phénomène de « *hungry bones* » (Levine 2020). Un point diététique devra ensuite être réalisé pour s'assurer que les apports journaliers recommandés en calcium alimentaire pour l'âge sont adaptés (**Annexe 1**).

Le traitement dans sa modalité et sa posologie dépendra du suivi et de l'évolution du patient : suivi de la courbe de croissance, signes d'activité du rachitisme, apparition d'une ostéopénie, etc.

Malgré un faible niveau de preuve et d'après notre expertise, les paramètres biochimiques continuant à être perturbés, le traitement doit être poursuivi à l'âge adulte avec des augmentations de posologie nécessaires pendant la grossesse (Edouard, Alos et al. 2011).

4.3.2.2. *VDDR-1B*

Le traitement du VDDR-1B (défaut de 25-alpha-hydroxylation de la vitamine D au niveau hépatique) repose sur l'apport d'une forme de la vitamine D hydroxylée en 25 : le calcifediol (correspondant à de la 25(OH)D ; Dedrogyl®) ou le calcitriol (correspondant à de la 1,25(OH)₂D ; Rocaltrol®). La dose de calcifediol recommandée est de 20 à 50 µg par jour (Levine 2020).

Un traitement par alfacalcidol (1OHD) a été montré comme probant chez un patient français (Molin, Feillet et al. 2016).

A l'âge adulte, les données publiées de trois patients adultes ayant arrêté leur traitement à la fin de l'adolescence retrouvent une 25OHD indétectable avec une 1,25(OH)₂D normale. Ils avaient une densité minérale osseuse de la hanche et de la colonne vertébrale normale (Wiedemann, Renard et al. 2020). Ces résultats seraient en faveur d'un arrêt potentiel du traitement à l'âge adulte.

Il semblerait pertinent cependant d'effectuer un suivi de la minéralisation osseuse et de reprendre le traitement en cas de perte de minéralisation, fracture, grossesse ou carence oestrogénique.

4.3.2.3. *VDDR-2A*

Du fait de la résistance à la vitamine D active, le traitement du VDDR-2A repose principalement sur l'apport de calcium à forte dose par voie orale ou intraveineuse (Levine 2020).

En fonction du type de variant responsable et du degré de résistance à la vitamine D, différents traitements sont envisagés.

- **Dans les formes modérées de VDDR-2A (sans alopécie)**, il est recommandé d'associer un traitement par alfacalcidol (10 µg/jour) et cholécalfiferol (50 000 UI / mois) et une supplémentation calcique orale en plusieurs prises à fortes doses (trois fois la dose recommandée pour l'âge ; **Annexe 1**). Il n'y a pas d'indication à débiter de supplémentation en phosphate quelles que soient les valeurs de phosphatémie. Il est possible d'administrer uniquement du cholécalfiferol (5 000 à 40 000 U/j), du calcifediol (20 à 200 µg/j) ou du calcitriol (17 à 20 µg/j) (Levine 2020).

Le traitement est ensuite adapté en fonction des résultats biologiques (calcémie, phosphatases alcalines, PTH, 25OHD et rapport calcium/créatinine sur une miction).

En cas de non efficacité, des apports de calcium par voie intraveineuse à fortes doses peuvent être discutés (cf. ci-dessous formes sévères).

- **Dans les formes sévères (avec alopecie)**, environ la moitié des patients seront résistants au traitement par voie orale (abolition totale de l'activité du VDR), même avec de très fortes doses de vitamine D, surtout chez l'enfant qui a un métabolisme osseux plus actif que celui de l'adulte. L'autre moitié, ceux présentant une alopecie qui répondent bien au traitement, nécessitent des doses supra-physiologiques jusqu'à dix fois supérieures à celles des patients sans alopecie (Levine 2020).

Si le patient est résistant au traitement par voie orale, il est nécessaire de débiter un traitement par calcium par voie intraveineuse à fortes doses (1 000 mg / 24h perfusé sur 12h la nuit) (**Annexe 3**), en général sur voie veineuse centrale, avec un risque infectieux non négligeable. Ce traitement permet de remonter la calcémie, de baisser progressivement sur plusieurs semaines / mois les phosphatases alcalines et la PTH.

Une fois que la PTH et les PAL sont revenues à la limite supérieure de la norme et que la calciurie devient détectable, il devient possible d'espacer les perfusions de calcium (1 jour sur 2 puis 1 jour sur 3) afin d'identifier la dose minimale nécessaire au contrôle de la pathologie. En parallèle, le traitement s'accompagne de fortes doses d'analogues de la vitamine D comme mentionné ci-dessus surtout lors de l'espacement/arrêt des perfusions de calcium (alfacalcidol 10 µg/jour et cholécalciferol 50 000 UI / mois).

Pour les patients qui peuvent arrêter les perfusions IV de calcium, un relais par voie orale est toujours pris en répartissant les apports en calcium sur plusieurs prises dans la journée. Il convient d'être vigilant à certaines périodes comme la puberté où les besoins de calcium peuvent être plus élevés et nécessiter une reprise des perfusions. Lorsque la croissance est terminée, les doses seront alors largement réduites en restant vigilant lors de certaines périodes comme la grossesse. Il semble possible de traiter les patients adultes pendant une ou deux décennies avec un traitement à base de calcium par voie orale à forte dose (5 à 6 g/m²/jour), même pour ceux présentant la forme la plus sévère.

4.3.2.4. *VDDR-2B*

Peu d'informations sont disponibles concernant le VDDR-2B, qui n'est peut-être pas une entité distincte du VDDR-2A. Aucune cause génétique n'ayant été identifiée (absence de variant retrouvé dans *VDR* malgré une présentation similaire), la prise en charge thérapeutique serait identique à celle décrite dans le VDDR-2A.

4.3.2.5. *VDDR-3*

Le VDDR-3 est causé par des variants hétérozygotes gain de fonction de *CYP3A4*, induisant une dégradation accélérée des métabolites de la vitamine D.

Dans les trois familles rapportées, les patients ont eu besoin de fortes doses de calcitriol ou de vitamine D (50 000 UI/j) pour maintenir des concentrations sanguines acceptables de calcium, phosphore, PTH et des différents métabolites de la vitamine D (Levine 2020).

4.3.3. Association de patients

Il n'existe pas à ce jour d'association de patients spécifique aux VDDR.

4.4. Adaptation et suivi du traitement

Au décours de la phase aiguë, le suivi du traitement s'effectue ensuite sur les marqueurs qui reflètent le métabolisme osseux, notamment la PTH et les PAL (**Tableau 3**). L'excrétion urinaire de calcium, en dehors des périodes de perfusion IV, participe également à l'évaluation de la carence calcique.

Tableau 3. Évolution des paramètres cliniques, radiologique et biologiques au cours du traitement

	Durée de normalisation des paramètres	Commentaires
Calcémie	De 48h à 2-3 semaines	Dépend de la sévérité et surtout de l'ancienneté de l'hypocalcémie
Phosphatémie	De 48h à 2-3 semaines	Amélioration spontanée avec la correction de l'hyperparathyroïdie
PTH	De plusieurs semaines à 6-12 mois	Paramètre majeur de suivi du traitement
PAL	De plusieurs mois à 1 an	Paramètre majeur de guérison du rachitisme Uniquement chez l'enfant
Calciurie	Détectable quand la PTH et les PAL sont quasi normalisées	
Radiographies	Environ un an	
Signes cliniques	Plusieurs années Le retard statural est en général définitif, corrélé à la sévérité du rachitisme	Risque majeur de récurrence des déformations des membres inférieurs à l'adolescence

5. SUIVI DE LA MALADIE

5.1. Objectifs

Les principaux objectifs du suivi des patients sont les suivants :

- Coordonner la prise en charge.
- Assurer la surveillance de l'observance et de l'adhésion au traitement.
- Évaluer et surveiller l'efficacité du traitement.
- Prévenir les effets indésirables liés au traitement.
- Organiser un suivi adapté à la forme clinique du patient, en planifiant les consultations de surveillance et les examens complémentaires futurs de manière appropriée.

5.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination

La prise en charge multidisciplinaire du VDDR est coordonnée par un médecin du CRMR/CCMR (le plus souvent Endocrinologue ou Néphrologue pédiatrique ou d'adulte) en lien avec le médecin de l'enfant et les différents spécialistes.

Les médecins pouvant être impliqués sont :

- Pédiatres ou médecins généralistes
- Néphrologues, Endocrinologues pédiatriques ou d'adultes
- Médecins urgentistes et réanimateurs
- Cardiologues, Pneumologues, ORL
- Chirurgiens orthopédistes, rhumatologues
- Radiologues
- Généticiens
- Dentistes
- Ophtalmologues

Les personnels non-médicaux qui peuvent également être impliqués sont :

- Conseiller(e)s en génétique
- Infirmier(e)s
- Kinésithérapeutes, Psychomotricien(ne)s, Ergothérapeutes
- Diététicien(ne)s
- Psychologues

- Assistantes sociales
- Educateur d'activité physique adaptée

5.3. Complications à long-terme

Chez l'enfant, il est important de dépister un ralentissement de la croissance staturale et des déformations osseuses (notamment *genu varum/valgum*) qui peuvent apparaître jusqu'à la fin de la croissance si mauvaise équilibre de la maladie.

Chez l'adulte, il est important de dépister des signes d'ostéomalacie (notamment douleurs osseuses, fractures pathologiques).

- Anomalies dentaires (hypoplasie de l'émail)

Le potentiel de réparation des tissus dentaires étant nul pour l'émail ou très limité pour la dentine et le cément en l'absence de remodelage, les manifestations orales restent le plus souvent présentes tout au long de la vie de la dent. Pour limiter ces manifestations, les mesures préventives validées pour les patients avec un risque carieux élevé sont à mettre en œuvre dès le diagnostic de la maladie. Des protocoles préventifs, tels que la fluoration de l'émail et mes restaurations directes ou indirectes des défauts amélaire, doivent être appliquées en fonction de l'âge du patient et de la sévérité de l'atteinte amélaire (Pitts, Zero et al. 2017).

- Néphrocalcinose ou calculs rénaux

La prévention de la néphrocalcinose implique d'éviter l'apparition d'une hypercalciurie (iatrogène) ou de la corriger en adaptant les doses de traitement si elle a été induite.

- Anomalies neurosensorielles

Des cataractes précoces ont été décrites chez des patients présentant un VDDR-1A et des surdités de perception chez les patients présentant un VDDR-2A : dans ces formes de VDDR, un bilan systématique sera réalisé à la transition enfant / adulte.

- Pression artérielle

Bien qu'il existe peu de données, les pressions artérielles auraient tendance à être dans les valeurs hautes de la normale et doivent être surveillées régulièrement.

5.4. Calendrier de prise en charge

Le suivi médical fait appel à une équipe pluridisciplinaire, et le rythme des consultations peut varier en fonction de l'évolution clinique et des différentes périodes de la vie (notamment, nourrisson, adolescence et grossesse).

Le suivi thérapeutique implique de réaliser régulièrement des évaluations biologiques pour s'assurer de détecter d'éventuels troubles de la calcémie possiblement asymptomatiques et surveiller les apports calciques.

Il faut également suivre la croissance staturale, observer les modifications osseuses de forme et de structure, et déterminer si le rachitisme est actif (Levine 2020).

Une surveillance biologique sera d'abord réalisée tous les trois mois (introduction du traitement) à six mois (stabilité), par le biais d'examens biologiques sériques et urinaires.

A l'âge adulte, cette surveillance pourra être espacée une fois par an.

Certaines situations associées à une augmentation des besoins en calcium (nourrisson, adolescence et grossesse) nécessitent une surveillance plus rapprochée et une adaptation du traitement.

Notre proposition de calendrier de suivi est résumé dans le **Tableau 4**, issu de (Méaux, Harambat et al. 2023), proposé initialement pour le VDDR-1A mais applicable à tous les rachitismes VDDR.

Tableau 4. Evolution attendue des rachitismes carenciels et des VDDR sous traitement.

	Nourrisson	Petite enfance	Adolescence (puberté)	Adulte	Grossesse	Après 50 ans chez l'homme et après la ménopause chez la femme
Suivi clinique : - Signes clinique de rachitisme / ostéomalacie ¹ - Signes d'hypocalcémie - Pression artérielle	/ 3 mois	/ 6 mois	/ 3-6 mois	/ an	/ 2-3 mois	/ an
Suivi dentaire : - Prise en charge de l'émail hypoplasique (traitements restaurateur et prothétique) - Évaluation du risque carieux et parodontal - Prise en charge de la perte prématurée des dents - Application de vernis fluorés (dents temporaires et permanentes) - Scellement des surfaces à risque (dents permanentes)	Suivi au moins annuel par un dentiste sensibilisé aux maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate					
Suivi biologique : - Créatinine, calcémie, phosphatémie, phosphatases alcalines, PTH, 25OHD, Calciurie ²	/ 3 mois	/ 6 mois	/ 3-6 mois	/ an	/ 2-3 mois	/ an
Imagerie osseuse	Radiographies des poignets et genoux au moment du diagnostic, puis en fonction de la clinique		Radiographie EOS à la transition	Imagerie osseuse ciblée (radiographies, TDM) si suspicion de fractures ; scintigraphie osseuse si suspicion d'ostéomalacie		
Ostéodensitométrie			A la transition			Après 50 ans chez l'homme et à la ménopause chez la femme
Imagerie rénale (risque de néphrocalcinose et calculs rénaux)	Echographie au moment du diagnostic, puis tous les 2 ans ou tous les ans en cas d'hypercalciurie et/ou de néphrocalcinose		TDM rénale à la transition	Echographie dont la fréquence est à adapter en fonction de l'existence d'une néphrocalcinose		
Suivi ophtalmologique si VDDR-1A (risque de cataracte)			A la transition			
Suivi de l'audition si VDDR-2A (risque de surdité de perception)			A la transition			

¹ Chez l'enfant : croissance staturale, déformations osseuses (signes de rachitisme, *genu varum/valgum*), douleurs osseuses, fractures, développement psychomoteur, périmètre crânien. Chez l'adulte : douleurs osseuses liées à l'ostéomalacie, arthrose, fractures pathologiques

² Chez l'enfant : rapport calcium / créatinine urinaire sur miction. Chez l'adulte : privilégier la calciurie des 24h, créatinine urinaire et analyses approfondies des urines si lithiase / néphrocalcinose

6. ANNEXES

ANNEXE 1. Recommandations de supplémentation en calcium et vitamine D

Chez l'enfant

Apports recommandés	Vitamine D		Calcium (mg/jour)
	Pas de facteur de risque	Si facteur de risque	
Entre 0 et 2 ans	Entre 400 et 800 UI / jour		
Entre 2 et 18 ans	Entre 400 et 800 UI / jour	Entre 800-1600 UI / jour	3 à 4 produits laitiers / jour Si apports < 300 mg dans l'alimentation, supplément de 500 à 1000 mg
	Si mauvaise observance : 50 000 UI / 3 mois	Si mauvaise observance : 80-100 000 UI / 3 mois	
Objectifs	Taux 25-OH vitamine D Min. > 20 ng/ml Optimum > 30 ng/ml Max. : 60 ng/ml		Calcium/créatinine urinaire > 0.2 (mmol/l / mmol/l)

- **Facteurs de risque** : diminution de la disponibilité de la vitamine D (obésité, peau foncée, absence d'exposition solaire) ou diminution de la prise alimentaire de vitamine D (régime végétarien)
- Privilégier la supplémentation quotidienne surtout chez le nourrisson (vs dose de charge si mauvaise compliance)
- La vitamine D est un médicament, n'utiliser que des formes pharmaceutiques validés

Apports nutritionnels calciques selon l'âge chez l'enfant, basé sur les recommandations 2017 de l'EFSA (European Food Safety Authority)

7 – 11 mois	280 mg/jour
1 – 3 ans	450 mg/jour
4 – 10 ans	800 mg/jour
11 – 17 ans	1150 mg/jour

Chez l'adulte

Objectifs d'apports en vitamine D chez l'adulte, basé sur les données du GRIO (Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses)

Adulte < 65 ans	25OHD > 50nmol/L
Adulte > 65 ans	25OHD > 75 nmol/L
Patient ostéoporotique ou à risque d'ostéoporose	25OHD > 75 nmol/L

Apports en calcium recommandés chez l'adulte par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)

Besoin nutritionnel moyen :	750 mg/jour
Apport satisfaisant	950 mg/jour
Limite supérieure de sécurité	2500 mg/jour

ANNEXE 2. Protocole de recharge d'une insuffisance ou d'un déficit en vitamine D
Chez l'enfant
(Aurette, Basmaison et al. 2020)

Poids de l'enfant	Taux de 25OH vitamine D	Dose cholécalciférol (ampoule 80 000 ou 100 000 UI)
< 20 kg	< 30 ng/ml (< 75 nmol/L)	1 seule ampoule
	< 10ng/ml (< 25 nmol/L)	1 ampoule par mois pendant 2 mois (2 ampoules au total)
20 – 60 kg	10 – 20 ng/ml (25 – 50 nmol/L)	1 ampoule toutes les 6 semaines pendant 2 mois (2 ampoules au total)
	20 – 30 ng/ml (50 – 75 nmol/L)	1 seule ampoule
> 60 kg	< 10 ng/ml (< 25 nmol/L)	1 ampoule toutes les 2 semaines pendant 2 mois (4 ampoules au total)
	10 – 20 ng/ml (25 – 50 nmol/L)	1 ampoule toutes les 2 semaines pendant 6 semaines (3 ampoules au total)
	20 – 30 ng/ml (50 – 75 nmol/L)	1 ampoule toutes les 2 semaines pendant 4 semaines (2 ampoules au total)

Chez l'adulte
(Souberbielle, Cormier et al. 2020)

Chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose
<p>Dans l'attente de la possibilité d'administration journalière, on continue une administration espacée en privilégiant les doses les moins fortes et un espacement plus court (l'avantage est probablement une meilleure observance/adhérence par rapport à une administration journalière)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Dans un 1^{er} temps, prescrire une dose de « recharge » : <ul style="list-style-type: none"> 50 000 UI de vitamine D3 par semaine pendant 8 semaines chez les patient(e)s qui ont une 25OHD < 20 ng/mL 50 000 UI de vitamine D3 par semaine pendant 4 semaines chez les patient(e)s qui ont une 25OHD entre 20 et 30 ng/mL – Après cette phase de recharge, prescrire un « traitement d'entretien » : <ul style="list-style-type: none"> 50 000 UI par mois de vitamine D3 – Après 3 à 6 mois sous ce « traitement d'entretien », redoser la 25OHD : <p>Si la 25OHD est toujours < 30 ng/mL, on peut :</p> <ul style="list-style-type: none"> – ou réduire l'intervalle entre les prises (par ex : 50 000 UI toutes les 2 semaines) – ou augmenter la posologie (par ex : 80 000 ou 100 000 UI par mois) <p>Si la 25OHD est > 60 ng/mL (situation exceptionnelle) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la seule solution est contradictoire avec les recommandations précédentes – Il faut espacer davantage les prises (par ex : 50 000 UI tous les 2 mois) en attendant une éventuelle disponibilité de formes moins dosées.

ANNEXE 3. Protocole de prise en charge de l'hypocalcémie de l'enfant

TRAITEMENT D'URGENCE DE L'HYPOCALCÉMIE DE L'ENFANT En dehors de la période néonatale immédiate

	Calcémie totale (mmol/L)	Calcémie totale (mg/L)	Calcémie ionisée (mmol/L)
Normale	2,2 – 2,6	88 - 104	1,1 – 1,3
Hypocalcémie modérée	1,8 – 2,2	72 - 88	0,9 – 1,1
Hypocalcémie sévère	< 1,8 Ou < 2,2 et symptomatique	< 72 Ou < 78 et symptomatique	< 0,9 Ou < 1,1 et symptomatique

Doser la calcémie ionisée (Ca++) si anomalie de protidémie

SIGNES CLINIQUES (**en gras** signes de gravité)

- Neuromusculaires : **convulsions**, trémulations, mouvements anormaux, paresthésies, crampes, tétanie,
- Respiratoires (plus fréquents chez le nourrisson) : **laryngospasme**, **malaise grave** avec **arrêt respiratoire**, irrégularité respiratoire, apnée, stridor
- Cardiaques : **insuffisance cardiaque**, tachycardie
- Psychiques : malaise, anxiété

ECG dans ordre d'apparition, (**en gras** signes de gravité)

- Allongement de l'espace QT (QT corrigé > 0,42 s)
- Aplatissement des ondes T puis inversion
- Tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire**

Faire dans tous les cas, à tout âge

ECG

Gaz du sang aux urgences (pour Ca++)

Calcémie totale, phosphorémie, phosphatases alcalines totales, magnésémie, PTH, 25-OH-vitamine D, 1,25-(OH)₂-vitamine D
Ionogramme sanguin (Na, K, HCO₃) créatininémie, protidémie

Pathologie connue:

Signes de gravité

Pathologie non connue:

Signes cliniques
ou
Calcémie < 1,8 mmol/l

Pathologie non connue:

Pas de signes cliniques
et
Calcémie < 2,2 mmol/l

Scope et saturomètre en continu avec défibrillateur à proximité (SAUV ou USI)

Traitement symptomatique d'une convulsion selon protocole local (Clonazépam / Diazépam / Midazolam)

Dose de charge (réanimateur) si troubles du rythme grave

Rapidement débiter

Perfusion IV de gluconate de calcium en continu

Gluconate de calcium 10% (10 ml = 90 mg de calcium)

1 ampoule de Gluconate de Calcium 10% dans un volume total de 100 ml de glucosé 5%

Débit: 1litre/m²/24h de la solution diluée

Alfacalcidol (UN ALPHA®)

Suspension buvable : 1 goutte = 0,1 µg; Capsules : 0,25 – 0,50 – 1 µg

Débiter à 2 µg / jour en une prise orale quel que soit l'âge

Cholecalciferol (UVEDOSE ou ZYMA-D®)

Per os

80 000 Ui ou 100 000 UI

Surveillance

Ca++ (gaz du sang) à H6 (Ca++ ne doit pas baisser)

Calcémie, phosphorémie, magnésémie / 12 heures

Tant qu'il y a des signes de gravité ou des signes électriques

Arrêt perfusion IV et relais per os **Calcium oral**

Calcémie > 2 mmol/L ou Ca++ >1 mmol/l

Et absence de signes cliniques / électriques

Baisse immédiate de 0,2 mmol / à arrêt de perfusion

Organiser le suivi et l'enquête étiologique avec l'équipe référente
Les adaptations secondaires du traitement dépendront de la cause

ANNEXES

Protocole d'urgence – Hypocalcémie de l'enfant

Préparer la perfusion de gluconate de calcium 10%

Gluconate de calcium 10%

Dilution standardisée au 1/10^{ème}

Ampoules de Gluconate de Calcium 10% : 10 ml = 90 mg de calcium

- 1 ampoule de 10 ml dans 100 ml de sérum glucosé 5%
- 5 ampoules de 10 mL dans 500 mL de sérum glucosé 5%

Débit en continu : 1 litre/m²/24h de la solution diluée

Surveillance de la perfusion car risque de nécrose cutanée si diffusion

Poids estimé (kg)	Surface corporelle (m ²)	Volume / 24h (ml de dilution standardisée)	Débit (ml/h)
3	0,2	200	8
5	0,3	300	12,5
8	0,4	400	17
10	0,5	500	21
15	0,6	600	25
20	0,8	800	33
25	0,9	900	37,5
30	1	1000	42
40	1,3	1300	54
50 et au-delà	1,5	1500	60

Calcium oral

L'apport total doit être ~2 fois les apports recommandés

- Apports alimentaires normaux : prescription de calcium (carbonate de calcium) = une fois les apports recommandés
- Apports alimentaires déficitaires : prescription de calcium (carbonate de calcium) = 2 fois les apports recommandés

Rappels des apports calciques alimentaires recommandés

De 1 à 3 ans	500 mg par jour
De 4 à 6 ans	700 mg par jour
De 7 à 9 ans	900 mg par jour
De 10 à 18 ans (adolescence)	1200 mg par jour

ANNEXE 4. Protocole de prise en charge de l'hypocalcémie de l'adulte

PRISE EN CHARGE DE L'HYPOCALCEMIE DE L'ADULTE EN STRUCTURE D'URGENCE

1. EVALUER LA GRAVITE DE L'HYPOCALCEMIE

Deux points clés :

1- L'évaluation de la gravité se fait sur la clinique et l'ECG

Symptômes évocateur d'une hypocalcémie grave = contracture musculaire, tétanie, laryngospasme, confusion, convulsion, retentissement ECG (allongement du QT), troubles du rythme cardiaque

2- En cas d'hypoparathyroïdie connue avec des symptômes graves : Ne pas attendre le résultat de la mesure de la calcémie avant de débiter le traitement.

En cas d'hypocalcémie grave, un traitement par **gluconate de calcium doit être débuté en urgence** :

- IVL : 2 ampoules de 10 ml à 10% dans 100 ml de G5 en 10 min (2,25 mmol (90,2 mg) de calcium élément dans 10 ml)
 - o Surveillance scopé en cas de signes ECG
 - o A répéter si le patient est toujours symptomatique au décours immédiat de la perfusion et prévoir un relais du gluconate de calcium en IVSE
- Selon persistance de l'hypocalcémie symptomatique :
 - o Diluer 5 ampoules de gluconate de calcium de 10 ml à 10% dans 500 ml de G5 ou de NaCl 0,9% à perfuser sur 12h.
 - o Contrôler le débit (IVSE, pompe...)
 - o Surveillance du calcium total +/- calcium ionisé (sur sang veineux) toutes les 4 à 6 heures pour l'adaptation de la posologie
 - o Durée la plus courte possible :
 - Relais des traitements per os dès que possible
 - Attention au risque de baisse de la calcémie à l'arrêt de la perfusion

Alternative au gluconate de calcium, en cas d'indisponibilité sur le site : chlorure de calcium :

- *Veinotoxique : perfuser sur voie centrale en cas de traitement prolongé*
- *0,5 ampoule de **chlorure de calcium 10%** = 1 ampoule de gluconate de calcium 10% (Ex : 10 ml de gluconate de calcium 10% = 2,25 mmol de calcium dans 10 ml = 4,9 ml **chlorure de calcium 10%**)*

Indication de télémétrie/scope : défaillance hémodynamique, neurologique, présence d'un retentissement à l'ECG, traitement par digitaliques associé (suspension du traitement, et prévoir un avis cardiologique pour le relais).

En cas de traitement prolongé : il n'y a pas de quantité maximale de perfusion de calcium et il n'est pas nécessaire de recourir à une voie centrale (sauf en cas de perfusion de **chlorure de calcium** de manière prolongée).

Il est rarement nécessaire de maintenir la perfusion plusieurs jours de suite ou de dépasser 10 ampoules/jour. Le cas échéant, un avis auprès d'un centre de la Filière OSCAR est essentiel.

En cas d'acidose métabolique (bicarbonates veineux bas), il faudra traiter l'hypocalcémie avant d'apporter des alcalins pour ne pas majorer l'hypocalcémie.

L'objectif n'est pas la normalisation de la calcémie, mais la disparition des symptômes graves. Les prélèvements à visée diagnostique (calcémie, phosphatémie, magnésémie, PTH, ionogramme sanguin, créatinine) ne doivent pas retarder le début du traitement.

2. PRISE EN CHARGE DE L'HYPOCALCEMIE SANS SIGNE DE GRAVITE (PAS DE SYMPTOME GRAVE, PAS D'ANOMALIE ECG)

Points clés :

- 1- Le calcul du calcium corrigé n'est pas recommandé.
- 2- En cas de doute diagnostique (situations d'hypoprotidémie et/ou d'hypoalbuminémie), ou de résultats impactant la prise en charge (orientation et traitement du patient), la mesure de la concentration du calcium ionisé est particulièrement indiquée.

A) Prélèvements sanguins :

- En service d'urgence : calcémie totale, phosphatémie, magnésémie, PTH, ionogramme sanguin complet avec créatininémie, estimation du DFG, bicarbonatémie, protidémie +/- albuminémie
- A prévoir mais différable : 25OH vitamine D
- Inutile en aigu : Calcitriol (1,25(OH)₂ vitamine D)

Si celle-ci est indiquée, la mesure du calcium ionisé (sur gazométrie du sang veineux) doit respecter des conditions préanalytiques pour en permettre l'interprétation : idéalement sans garrot, mesure rapide associée à la mesure du pH sanguin. En cas d'acidose/alcalose aiguë (hypo/hyperventilation aiguë au moment du prélèvement) : prendre la valeur corrigée du pH à 7,40.

B) Traitement de l'hypocalcémie sans signe de gravité

Points clés :

- 1- Dans les formes non graves, le traitement intraveineux reste indiqué en cas de malabsorption sévère (antériorité de résections digestives par exemple) ou d'impossibilité d'administration par voie orale. Il s'utilise selon les mêmes modalités que dans l'hypocalcémie avec signes de gravité.
- 2- Il n'y a pas de valeur consensuelle définissant l'hypocalcémie profonde. En l'absence de signe de gravité, un traitement intraveineux peut être indiqué en particulier en cas de calcémie $\leq 1,8-1,9$ mmol/L, notamment en cas de diminution aiguë (par exemple en cas d'hypoparathyroïdie aiguë post chirurgicale).

INDICATIONS DU TRAITEMENT

En cas d'hypocalcémie asymptomatique ou en présence de symptômes mineurs (paresthésies, crampes)

- Hypocalcémie chronique et de cause connue (ex : patient ayant une hypoparathyroïdie qui vient aux urgences pour un autre motif) :
 - Ne pas modifier le traitement de fond
 - Le patient (ou le soignant en cas d'impossibilité du patient) devra prendre contact avec son équipe de référence
- Hypocalcémie d'ancienneté ou de cause inconnue :
 - Faire des analyses biologiques sanguines pour orientation étiologique : cf biologie de sortie
 - Orienter le patient vers une équipe de référence

TRAITEMENT

1- Carbonate de calcium :

- 1 à 3 grammes répartis sur la journée (de préférence par prises unitaires de 500 mg)
- En dehors des repas (favorise l'absorption digestive de calcium)

- Objectif de limiter les symptômes de l'hypocalcémie et sa profondeur en évitant des apports au long cours ou massif, qui sont à risque de bilan calcique positif (calcifications vasculaires, hypercalciurie, calculs rénaux...).
- Prendre un avis spécialisé pour tout patient sortant des urgences avec une supplémentation calcique supérieure ou égale à 1 gramme/jour.
- En cas d'achlorhydrie (gastrectomie bypass, inhibiteur de la pompe à proton) : citrate de calcium possible en préparation magistrale après avis spécialisé.

2- Correction d'une éventuelle hypomagnésémie associée. Il n'est pas nécessaire de corriger une éventuelle hypophosphatémie associée.

3- Recherche des facteurs étiologiques ou favorisant l'hypocalcémie aiguë (pathologie digestive intercurrente, insuffisance rénale, sepsis...).

Quand appeler le spécialiste d'organe ? (néphrologue, endocrinologue, rhumatologue)

Tous les patients qui ont une hypocalcémie « vraie » (calcium ionisé si nécessaire) en dehors des états des défaillances aiguës nécessitant une prise en charge en réanimation, ou de l'insuffisance rénale chronique, devraient avoir un avis spécialisé. Cet avis sera pris idéalement après avoir réalisé une magnésémie, une estimation de la fonction rénale et une mesure de la concentration sérique d'hormone parathyroïdienne.

Une attention particulière sera portée aux patients avec malabsorption digestive ou hypoparathyroïdie si aucun suivi spécialisé n'a été préalablement débuté.

Tout patient sortant des urgences avec une supplémentation de 1 gramme de calcium ou plus doit avoir une réévaluation voire un avis spécialisé dans les semaines suivantes.

C) Prise en charge du patient à la sortie des urgences

BIOLOGIE :

Ordonnance type de sortie :

Faire pratiquer à jeun dans les 5 jours :

Ionogramme sanguin (Na, K, Cl), bicarbonatémie, créatininémie (estimation du DFG), calcémie totale, phosphatémie, magnésémie, protidémie, albuminémie

25(OH)-vitamine D2 et D3 (anomalie du métabolisme minéral, remboursable), PTH

TRAITEMENT :

1- Carbonate de Calcium per os

2- En cas de dosage de 25OH vitamine D disponible et < à 30 ng/ml (seuil du laboratoire) : Cholecalciferol vitamine D (ex : ZymaD (ampoule, goutte 300 UI/goutte), Uvedose) : une ampoule par voie orale de 50 000 UI, toutes les semaines, pendant 1 à 2 mois puis poursuite au long cours 1 ampoule/mois.

La supplémentation ne corrigera pas la calcémie en aiguë et la supplémentation en cholecalciferol sera réévaluée au décours.

NB : Il n'y a aucune indication aux dérivés actifs de la vitamine D (Unalfa, Rocaltrol) ou à la parathormone de synthèse (tériparatide) sans un avis spécialisé.

3- Connaître les traitements impactant sur la calcémie :

- Contre-indication des bisphosphonates, denosumab, cinacalcet : suspension immédiate et contacter le médecin référent
- Concernant les diurétiques : Les diurétiques de l'anse (furosémide...) ne sont pas suffisants pour expliquer une hypocalcémie. Les thiazides font baisser la calciurie (et non pas la calcémie)
- A noter que les corticoïdes et AINS peuvent diminuer l'absorption digestive de calcium.

TRAITEMENT D'URGENCE DE L'HYPOCALCÉMIE DE L'ADULTE

	Calcémie totale (mmol/L)	Calcémie totale (mg/L)	Calcium ionisé (mmol/L)
Normale	2,2 – 2,6	88 - 104	1,15 – 1,32

Mesurer le **calcium ionisé** (sur gazométrie veineuse) si anomalie de protidémie. Le **calcul du calcium corrigé n'est pas recommandé**.

SIGNES CLINIQUES DE GRAVITE

- Contracture musculaire, tétanie
- Laryngospasme
- Confusion, convulsion
- Allongement du QT, troubles du rythme cardiaque

En cas d'hypoparathyroïdie connue avec symptômes graves:
Ne pas attendre le résultat de la calcémie avant de débiter le traitement

Faire

- En service d'urgences:

ECG

calcémie totale, phosphatémie, magnésémie, PTH, ionogramme sanguin complet avec créatininémie, estimation du DFG, bicarbonatémie, protidémie +/- albuminémie

- **A prévoir mais différable** : 25OH vitamine D

Les prélèvements à visée diagnostique ne doivent pas retarder le début du traitement.

Mesures associées:

- Si **acidose métabolique**: traiter l'hypocalcémie avant d'alcaliniser
- Correction d'une **hypomagnésémie** associée
- Recherche des **facteurs étiologiques**
- **Contre indication**: bisphosphonates, denosumab, cinacalcet

L'objectif n'est pas la normalisation de la calcémie, mais la disparition des symptômes graves

Hypocalcémie avec signes de gravité

Scope en continu en cas de:

- défaillance hémodynamique,
- défaillance neurologique,
- retentissement à l'ECG,
- traitement par digitaliques (suspension du traitement, avis cardiologique)

Perfusion IV de gluconate de calcium en continu

Gluconate de calcium 10%

(10 ml = 90 mg (2,25 mmol) de calcium)

- IVL : 2 ampoules de 10 ml à 10% dans 100 ml de G5 en 10 min
 - o A répéter si persistance de symptômes
 - o relais en IVSE
- Selon persistance de l'hypocalcémie symptomatique :
 - o Diluer 5 ampoules de gluconate de calcium de 10 ml à 10% dans 500 ml de G5 ou de NaCl 0,9% à perfuser sur 12h.
 - o Contrôler le débit (IVSE, pompe...)
 - o Durée la plus courte possible : Relais per os dès que possible. Attention au risque de baisse de la calcémie à l'arrêt de la perfusion

Surveillance

calcium total ± calcium ionisé (gaz veineux) toutes les 4 à 6 heures

Hypocalcémie sans signes de gravité

Traitement IV (cf modalités en cas de gravité) si:

- Malabsorption intestinale sévère
- Voie orale impossible
- Peut être indiqué si calcémie ≤ 1,8-1,9 mmol/L, notamment en cas de diminution aiguë (ex: hypoparathyroïdie aiguë post chirurgicale)

Carbonate de calcium PO

- 1 - 3 grammes répartis sur la journée
- Privilégier des prises unitaires de 500 mg
- En dehors des repas
- Si achlorhydrie (gastrectomie, bypass, inhibiteur de la pompe à proton) : citrate de calcium après avis spécialisé.

Avis spécialisé (néphrologue, endocrinologue, rhumatologue) en dehors de la réanimation ou de l'insuffisance rénale chronique:

- Pour tous les patients ayant une hypocalcémie
- Hypocalcémie chronique et de cause connue :
 - o Ne pas modifier le traitement de fond
 - o Contacter l'équipe de référence
- Hypocalcémie d'ancienneté ou de cause inconnue :
 - o Analyses biologiques sanguines pour orientation étiologique : cf biologie de sortie
 - o Orienter le patient vers une équipe de référence

Sortie des urgences

Ordonnance de biologie type : Faire pratiquer à jeun dans les 5 jours :

Ionogramme sanguin (Na, K, Cl), bicarbonatémie, créatininémie (estimation du DFG), calcémie totale, phosphatémie, magnésémie, protidémie, albuminémie 25(OH)-vitamine D2 et D3 (anomalie du métabolisme minéral, remboursable), PTH

Traitements:

- Carbonate de calcium PO
- Si 25(OH)vitamine D < 30 ng/ml : ZymaD 50 000 UI/ semaine pendant 1 à 2 mois puis 1 ampoule/mois

Réévaluation et avis spécialisé dans les semaines suivantes :

pour tout patient sortant avec une supplémentation calcique ≥ 1 gramme/jour

ANNEXE 5. Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Ce travail a été coordonné par le **Pr Thomas Edouard**, coordinateur du CRMR CaP de Toulouse.

La revue de la littérature et une première version du PNDS ont été réalisées par le Dr Marion Aubert Mucca, génétique médicale, Toulouse. Cette première version a été corrigée et complétée par un groupe de travail restreint comprenant : Pr Agnès Linglart (CRMR CaP coordinateur, APHP Bicêtre) et Dr Martin Biosse-Duplan (CRMR CaP, APHP Bretonneau Paris), Pr Justine Bacchetta (CRMR CaP, CHU de Lyon), Pr Peter Kamenicky (CRMR CaP, APHP Bicêtre), Dr Cyril Amouroux (CCMR CaP, CHU de Montpellier), Dr Arnaud Molin (CRMR CaP, CHU de Caen), Dr Gilles Laverny (INSERM, Strasbourg).

Les personnes ayant participé à la relecture sont (par ordre alphabétique) :

Karine Briot (Rhumatologue, APHP Cochin)
Caroline Bertoye (Néphrologue, APHP HEGP)
Gianpaolo De Filippo (Pédiatre, APHP Robert-Debré)
Lucile Figueres (Néphrologue, CHU Nantes)
Pascal Houillier (Néphrologue, APHP HEGP)
Emeline Renard (Pédiatre, CHU Nancy)
Anya Rothenbuhler (Pédiatre, APHP, Bicêtre)

Ainsi que (par ordre alphabétique) : Candace Bensignor (Pédiatrie, CHU Dijon) ; Karine Braun (Pédiatre, CHU Toulouse) ; Claire Briet (Endocrinologue, CHU Angers) ; Mireille Castanet (Endocrinologue, CHU Rouen) ; Olivier Chabre (Endocrinologue, CHU Grenoble Alpes) ; Catherine Chaussain (Chirurgien-dentiste, APHP Bretonneau) ; Nicolas Chevalier (Gynécologue obstétricien, Montpellier) ; Natacha Germain (Endocrinologue, CHU Saint-Etienne) ; Cécile Ghander (Endocrinologue, APHP Pitié Salpêtrière) ; Nicolas Gruchy (Biologiste, CHU Caen) ; Iva Hubert (Pédiatre, CHU Lille) ; Jérôme Harambat (Pédiatre, CHU Bordeaux) ; Nathalie Jeandidier (Endocrinologue, CHU Strasbourg) ; Cédric Linglart (Médecin généraliste) ; Thanh Sang Ly (Endocrinologue, CHU Reims) ; Emeline Marquant (Pédiatre, CHU Marseille) ; Brigitte Mignot (Endocrinologue, CHU Besançon) ; Patricia Pigeon Kherchiche (Pédiatre, CHU Site Felix Guyon, Saint-Denis) ; Marie-Béatrice Saade (Pédiatre, CHU Rennes) ; Igor Tauveron (Endocrinologue, CHU Clermont-Ferrand).

ANNEXE 6. Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire

Le présent PNDS a été établi selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Le contenu de ce PNDS a été rédigé et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire. Les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture. Le document corrigé a ensuite été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaires.

Recherche documentaire

Sources d'information : bases de données bibliographiques automatisées : PubMed, Google Scholar.

Stratégie de recherche

La recherche bibliographique a porté sur les études en anglais et en français, publiées entre 1960 et 2023 avec les mots clés suivants : VDDR AND diagnosis, AND treatment, AND management, AND follow up ; CYP27B1 ; CYP2R1 ; VDR ; CYP3A4.

ANNEXE 7. Coordonnées des centres experts

CENTRE DE REFERENCE MALADIES RARES DU METABOLISME DU CALCIUM ET DU PHOSPHATE					
CENTRE COORDONNATEUR					
REGION	VILLE	PRENOM/NOM	ADRESSE MAIL	RESPONSABLE	
ILE DE FRANCE	PARIS BICETRE	Agnès Linglart	agnes.linglart@aphp.fr	AGNES LINGLART	
		Anya Rothenbuhler	anya.rothenbuhler@aphp.fr		
		Peter Kamenicky (adulte)	peter.kamenicky@aphp.fr		
CENTRES CONSTITUTIFS					
REGION	VILLE	ADRESSE MAIL	RESPONSABLE	Référent Pédiatrique	Référent d'Adulte
ILE DE FRANCE	PARIS BRETONNEAU	catherine.chaussain@aphp.fr	CATHERINE CHAUSSAIN	Pr Catherine Chaussain	Pr Martin Biosse Duplan
	PARIS COCHIN	karine.briot@aphp.fr	KARINE BRIOT	/	Pr Karine Briot
	PARIS HEGP	pascal.houillier@aphp.fr	PASCAL HOUILLIER CAROLINE BERTOYE	/	Pr Pascal Houillier
OCCITANIE	TOULOUSE	edouard.t@chu-toulouse.fr	THOMAS EDOUARD	Pr Thomas Edouard	Dr Guillaume Couture
NORMANDIE	CAEN	molin-a@chu-caen.fr	ARNAUD MOLIN	Dr Alexandra Desdoits	Dr Arnaud Molin
	ROUEN	mireille.castanet@chu-rouen.fr	MIREILLE CASTANET	Dr Mireille Castanet	Dr Antoine Guy Lopez
PAYS DE LA LOIRE	NANTES	lucile.figueres@chu-nantes.fr	LUCILE FIGUERES	Dr Gwenaëlle Roussey	Dr Lucile Figueres
AUVERGNE-RHÔNE-ALPES	LYON	justine.bacchetta@chu-lyon.fr	JUSTINE BACCHETTA	Pr Justine Bacchetta	Pr Sandrine Lemoine
CENTRES DE COMPETENCE					
REGION	VILLE	ADRESSE MAIL	RESPONSABLE	Référent Pédiatrique	Référent d'Adulte
AUVERGNE-RHÔNE-ALPES	CLERMONT FERRAND	itauveron@chu-clermontferrand.fr	IGOR TAVERON	Dr Hélène Malpuech	Pr Igor Tauveron
	GRENOBLE	olivierchabre@chu-grenoble.fr	OLIVIER CHABRE	Dr Cyril Ruello	Pr Olivier Chabre
	SAINT ETIENNE	natacha.germain@chu-st-etienne.fr	NATACHA GERMAIN	Dr Ramona Nicolescu	Pr Natacha Germain

BOURGOGNE-FRANCHE COMTE	DIJON	candace.bensignor@chu-dijon.fr	CANDACE BEN SIGNOR	Dr Candace Bensignor	/
	BESANÇON	bmignot@chu-besancon.fr	BRIGITTE MIGNOT	Dr Brigitte Mignot	Dr Mickael Chouk
BRETAGNE	RENNES	marie-beatrice.saade@chu-rennes.fr	MARIE BEATRICE SAADE	Dr Marie-Béatrice Saade	Dr Noémie Le Tallec-Estève
GRAND EST	NANCY	e.renard@chu-nancy.fr	EMELINE RENARD	Dr Emeline Renard	Pr Isabelle Chary Valckenaere
	REIMS	tly@chu-reims.fr	THANH SANG LY	Dr Pierre François Souchon	Dr Thanh Sang Ly
	STRASBOURG	Nathalie.jeandidier@chru-strasbourg.fr	NATHALIE JEANDIDIER	Dr François Brezin	Pr Nathalie Jeandidier
HAUTS DE FRANCE	AMIENS	braun.karine@chu-amiens.fr	KARINE BRAUN	Dr Karine Braun	Pr Rachel Desaillood
	LILLE	Iva.gueorgueiva@chru-lille.fr	IVA GUEORGUEIVA	Dr Iva Gueorgueiva	Pr Bernard Cortet
ILE DE FRANCE	PARIS PITIÉ SALPETRIERE	cecile.glander@aphp.f ; jean-philippe.bertocchio.aphp.fr	CECILE GHANDER	/	Dr Cécile Glander
	PARIS DEBRE	gianpaolo.defilippo@aphp.fr	GIANPAOLO DE FILIPPO	Dr Gianpaolo De Filippo	/
NOUVELLE AQUITAINE	BORDEAUX	jerome.harambat@chu-bordeaux.f ; nadia.mehsen@chu-bordeaux.fr	JEROME HARAMBAT	Pr Jérôme Harambat	Dr Nadia Mehse-Cetre
OCCITANIE	MONTPELLIER	cyril-amouroux@chu-montpellier.fr	CYRIL AMOUROUX	Dr Cyril Amouroux	Dr Paulina Szafors
OUTRE MER	ILE DE LA REUNION	p.pigeonk@chu-reunion.fr	PATRICIA PIGEON KHERCHICHE	Dr Patricia Pigeon Kherchiche	Dr Anna Flaus-Furmaniuk
PAYS DE LA LOIRE	ANGERS	Claire.Briet@chu-angers.fr	CLAIRE BRIET	Dr Jessica Jager Amsellem	Dr Claire Briet
PROVENCES ALPES COTE D'AZUR	NICE	chevalier.n@chu-nice.fr	NICOLAS CHEVALIER	Dr Marie Hoflack	Pr Nicolas Chevalier
	MARSEILLE	emeline.marquant@ap-hm.fr	EMELINE MARQUANT	Dr Emeline Marquant	Dr Thomas Cuny

7. ARGUMENTAIRE

Thème	Source	Commentaires
Prévalence	Fortin, C. A., Girard, L., Bonenfant, C., Leblanc, J., Cruz-Marino, T., Blackburn, M. E., ... & Bouchard, L. (2022). Benefits of Newborn Screening for Vitamin D-Dependant Rickets Type 1A in a Founder Population. <i>Frontiers in Endocrinology</i> , 13.	Dépistage néonatal du VDDR-1A chez 2000 nouveau-nés dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean au Québec. Prévalence estimée à 1/2916 naissances.
Diagnostic clinique – période périnatale	Kovacs, C. S. (2018). Fetus, neonate, and infant. In <i>Vitamin D</i> (pp. 679-708). Academic Press.	Aucune présentation périnatale rapportée dans les séries de cas ou les revues de la littérature. Paramètres de naissance et calcémie normaux.
Diagnostic clinique – petite enfance	Levine, M. A. (2020). Diagnosis and management of vitamin D dependent rickets. <i>Frontiers in Pediatrics</i> , 8, 315.	Présentation 2 à 24 mois pour VDDR-1A, 2 à 8 mois pour VDDR-2A. Signes présentation clinique.
Diagnostic clinique – présentation squelettique	Carpenter, T. O., Shaw, N. J., Portale, A. A., Ward, L. M., Abrams, S. A., & Pettifor, J. M. (2017). Rickets (Primer). <i>Nature Reviews: Disease Primers</i> , 3(1).	Description clinique squelettique du rachitisme.
Diagnostic clinique – atteinte dentaire	Kovacs, C. S., Chaussain, C., Osdoby, P., Brandi, M. L., Clarke, B., & Thakker, R. V. (2021). The role of biomineralization in disorders of skeletal development and tooth formation. <i>Nature Reviews Endocrinology</i> , 17(6), 336-349.	Description de l'amélogenèse imparfaite.

Diagnostic clinique – atteinte dentaire	Foster, B. L., F. H. Nociti Jr and M. J. J. E. r. Somerman (2014). "The rachitic tooth." 35 (1): 1-34.	Description de l'atteinte dentaire dans le rachitisme.
Diagnostic clinique – atteinte dentaire	Gjørup, H., S. S. Beck-Nielsen and D. J. C. O. I. Haubek (2018). "Craniofacial and dental characteristics of patients with vitamin-D-dependent rickets type 1A compared to controls and patients with X-linked hypophosphatemia." 22 : 745-755.	Description de l'atteinte dentaire dans le VDDR-1A.
Diagnostic clinique – atteinte dentaire	Zambrano, M., N. G. Nikitakis, M. C. Sanchez-Quevedo, J. J. Sauk, H. Sedano, H. J. O. S. Rivera, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology (2003). "Oral and dental manifestations of vitamin D-dependent rickets type I: report of a pediatric case." 95 (6): 705-709.	Description de l'atteinte dentaire dans le VDDR-1A.
Diagnostic radiologique	Carpenter, T. O., Shaw, N. J., Portale, A. A., Ward, L. M., Abrams, S. A., & Pettifor, J. M. (2017). Rickets (Primer). <i>Nature Reviews: Disease Primers</i> , 3 (1).	Description radiologique du rachitisme et point sur le VDDR.
Diagnostic biochimique	Levine, M. A. (2020). Diagnosis and management of vitamin D dependent rickets. <i>Frontiers in Pediatrics</i> , 8 , 315.	Figure 2 : algorithme diagnostique en fonction du bilan phosphocalcique.
Hypocalcémie	Pepe, J., Colangelo, L., Biamonte, F., Sonato, C., Danese, V. C., Cecchetti, V., ... & Cipriani, C. (2020). Diagnosis and management of hypocalcemia. <i>Endocrine</i> , 69 , 485-495.	Description des signes d'hypocalcémie, notamment en aigu en cas d'hypocalcémie sévère.
Autres atteintes – alopécie	Faiyaz-Ul-Haque, M., AlDhalaan, W., AlAshwal, A., Bin-Abbas, B. S., AlSagheir, A., Alotaiby, M., ... & Zaidi, S. H. (2018). Hereditary 1, 25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets (HVDRR): clinical heterogeneity and long-term efficacious management of eight	8 patients de 4 familles indépendantes, présentant un VDDR-2A. Tous présentent une alopécie.

	patients from four unrelated Arab families with a loss of function VDR mutation. <i>Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism</i> , 31(8), 861-868.	
Autres atteintes - alopecie	Malloy, P. J., Xu, R., Peng, L., Clark, P. A., & Feldman, D. (2002). A novel mutation in helix 12 of the vitamin D receptor impairs coactivator interaction and causes hereditary 1, 25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets without alopecia. <i>Molecular Endocrinology</i> , 16(11), 2538-2546.	Un patient décrit avec un VDDR-2A sans alopecie à 18 mois.
Autres atteintes – alopecie, papules et surdité	Arita, K., Nanda, A., Wessagowit, V., Akiyama, M., Alsaleh, Q. A., & McGrath, J. A. (2008). A novel mutation in the VDR gene in hereditary vitamin D-resistant rickets. <i>British Journal of Dermatology</i> , 158(1), 168-171.	Un cas familial avec 4 patients d'une fratrie présentant un VDDR-2A avec une surdité de perception associée. Le cas index présente des papules folliculaires.
Autres atteintes – cataracte	Méaux, Marie-Noëlle, et al. "Genotype-phenotype Description of Vitamin D-dependent Rickets 1A: CYP27B1 p.(Ala129Thr) Variant Induces a Milder Disease." <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> 108.4 (2023): 812-826.	Un patient décrit avec la survenue d'une cataracte bilatérale à l'âge de 4 ans.
Diagnostic génétique – CYP27B1	Wang, J. T., Lin, C. J., Burridge, S. M., Fu, G. K., Labuda, M., Portale, A. A., & Miller, W. L. (1998). Genetics of vitamin D 1 α -hydroxylase deficiency in 17 families. <i>The American Journal of Human Genetics</i> , 63(6), 1694-1702.	Variant c.1319_1325dup retrouvé de manière récurrente, de survenue <i>de novo</i> dans diverses populations.

Diagnostic génétique – <i>CYP27B1</i>	Fortin, C. A., Girard, L., Bonenfant, C., Leblanc, J., Cruz-Marino, T., Blackburn, M. E., ... & Bouchard, L. (2022). Benefits of Newborn Screening for Vitamin D-Dependant Rickets Type 1A in a Founder Population. <i>Frontiers in Endocrinology</i> , 13.	Dans la population de la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean au Québec, le variant c.262del (p.Val88Trpfs*71) est retrouvé à l'état hétérozygote à une fréquence de 1/29.
Diagnostic génétique – <i>CYP27B1</i>	Méaux, Marie-Noëlle, et al. "Genotype-phenotype Description of Vitamin D-dependent Rickets 1A: CYP27B1 p.(Ala129Thr) Variant Induces a Milder Disease." <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> 108.4 (2023): 812-826.	Variant récurrent c.385G>A p.(Ala129Thr) présent à l'état homozygote induit un phénotype clinique plus modéré lié à une perte de fonction partielle de CYP27B1.
Diagnostic génétique – <i>CYP2R1</i>	Molin, A., Wiedemann, A., Demers, N., Kaufmann, M., Do Cao, J., Mainard, L., ... & Feillet, F. (2017). Vitamin D-Dependent Rickets Type 1B (25-Hydroxylase Deficiency): A Rare Condition or a Misdiagnosed Condition?. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> , 32(9), 1893-1899.	Présentation clinique, biologique, radiologique et moléculaire de 7 patients issus de deux familles avec VDDR-1B. Variant récurrent c.296T>C (p.Leu99Pro) retrouvé à une fréquence allélique de 0.40% dans EXAC chez la population africaine.
Diagnostic génétique – <i>CYP2R1</i>	Thacher, T. D., & Levine, M. A. (2017). CYP2R1 mutations causing vitamin D-deficiency rickets. <i>The Journal of steroid biochemistry and molecular biology</i> , 173, 333-336.	Les patients porteurs du variant c.296T>C (p.Leu99Pro) à l'état hétérozygote sont à risque de carence vitaminique.
Diagnostic génétique – <i>VDR</i>	Arita, K., Nanda, A., Wessagowit, V., Akiyama, M., Alsaleh, Q. A., & McGrath, J. A. (2008). A novel mutation in the VDR gene in hereditary vitamin D-resistant rickets. <i>British Journal of Dermatology</i> , 158(1), 168-171.	Tous les cas de VDDR-2A rapportés avec des variants dans le domaine de liaison à l'ADN ont une alopecie, alors qu'un tiers des variants

		du domaine de liaison du ligand n'ont pas été associées avec une alopecie.
Diagnostic génétique – <i>CYP3A4</i>	Roizen, J. D., Li, D., O'Lear, L., Javaid, M. K., Shaw, N. J., Ebeling, P. R., Nguyen, H. H., Rodda, C. P., Thummel, K. E., Thacher, T. D., Hakonarson, H., Levine, M. A. <i>CYP3A4</i> mutation causes vitamin D-dependent rickets type 3. <i>J. Clin. Invest.</i> 128: 1913-1918, 2018.	Deux cas indépendants présentant un VDDR-3 présentant tous les deux un variant hétérozygote dans <i>CYP3A4</i> . Analyses fonctionnelles du variant faux-sens c.902T>C (p.I301T).
Diagnostic génétique – <i>CYP3A4</i>	Mantoanelli, L., de Almeida, C.M., Coelho, M.C.A. <i>et al.</i> Vitamin D-Dependent Rickets Type 3: A Case Report and Systematic Review. <i>Calcif Tissue Int</i> 112, 512–517 (2023).	Un enfant du Brésil de 8 ans ½ présentant un VDDR-3 avec le même variant hétérozygote que celui identifié précédemment dans <i>CYP3A4</i> .
Diagnostics différentiels - hypophosphatémies héréditaires à FGF23 élevé	Protocole National de Diagnostic et de Soins : hypophosphatémies héréditaires à FGF23 élevé (dont hypophosphatémies liées à l'X), Mars 2018.	PNDS reprenant les éléments diagnostiques et de prise en charge des hypophosphatémies héréditaires à FGF23 élevé dont en particulier l'hypophosphatémie liée à l'X ou XLH.
Diagnostics différentiels – rachitisme carenciel	Munns, C. F., Shaw, N., Kiely, M., Specker, B. L., Thacher, T. D., Ozono, K., ... & Höglér, W. (2016). Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. <i>Hormone research in paediatrics</i> , 85(2), 83-106.	Revue de consensus sur le diagnostic et la prévention du rachitisme carenciel.
Diagnostics différentiels – rachitisme carenciel	Flot, C., V. Porquet-Bordes, J. Bacchetta, A. Rothenbuhler, A. Lienhardt-Roussie, E. Giabicani, I. Gueorguieva, C. Storey, A. Linglart and J.-P. J. H. R. i. P. Salles (2020). "Demographic	Cohorte française de patients avec rachitisme carenciel.

	characteristics, risk factors, and presenting features of children with symptomatic nutritional rickets: a french series." 93(5): 304-312.	
Diagnostiques différentiels – rachitisme carenciel	Mallet, E., J. Gaudelus, P. Reinert, J. Stagnara, J. Bénichou, J.-P. Basuyau, M. Maurin, J. Cordero, A. Roden and J. J. A. d. p. Uhlrich (2014). "Statut en vitamine D des enfants de 6 à 10 ans: étude nationale multicentrique chez 326 enfants." 21(10): 1106-1114.	Cohorte française de patients avec étude de leur statut en vitamine D.
Diagnostiques différentiels - hypophosphatasie	Protocole National de Diagnostic et de Soins : hypophosphatasie, Juillet 2021.	PNDS reprenant les éléments diagnostiques et de prise en charge de l'hypophosphatasie.
Diagnostiques différentiels – autres atteintes osseuses	Beyens, A., Van Meensel, K., Pottie, L., De Rycke, R., De Bruyne, M., Baeke, F., ... & Callewaert, B. (2019). Defining the clinical, molecular and ultrastructural characteristics in occipital horn syndrome: two new cases and review of the literature. <i>Genes</i> , 10(7), 528.	Description clinique et moléculaire du syndrome de la corne occipitale
Diagnostiques différentiels – autres atteintes osseuses	Kaler, S. G., & DiStasio, A. T. (2021). ATP7A-related copper transport disorders.	Article de revue sur les maladies du métabolisme du cuivre en lien avec des variants dans <i>ATP7A</i> .
Traitement	Levine, M. A. (2020). Diagnosis and management of vitamin D dependent rickets. <i>Frontiers in Pediatrics</i> , 8, 315.	Considérations générales sur la prise en charge des VDDR et propositions de traitements pour chaque type de VDDR.
Traitement	Bacchetta, J., & Linglart, A. (2015). Pathologie phosphocalcique et osseuse de l'enfant (Vol. 38). Doin.	Recommandations françaises sur le traitement pour les différents types de VDDR.

Traitement	Edouard, T., N. Alos, G. Chabot, P. Roughley, F. Glorieux, F. J. T. J. o. C. E. Rauch and Metabolism (2011). "Short-and long-term outcome of patients with pseudo-vitamin D deficiency rickets treated with calcitriol." 96(1): 82-89.	Cohorte de 39 patients avec un VDDR-1A et prise en charge.
Traitement	Molin, A., Feillet, F., Demers, N., Wiedemann, A., Brennan, S., Kaufmann, M., ... & Kottler, M. L. (2016). TWO FRENCH FAMILIES WITH VITAMIN D DEPENDENCY RICKETS TYPE 1B HARBOR HOMOZYGOUS RECESSIVE EXPRESSION OF CYP2R1 MUTATIONS L99P and G42_L46delinsR. Bone & Mineral, 124, P1.	Traitement par alfacalcidol (1-OH-D) chez un patient français atteinte de VDDR-1A.
Traitement	Wiedemann, A., Renard, E., Molin, A., Weryha, G., Oussalah, A., Gueant, J. L., & Feillet, F. (2020). Prolonged 25-OH vitamin D deficiency does not impair bone mineral density in adult patients with vitamin D 25-hydroxylase deficiency (CYP2R1). <i>Calcified Tissue International</i> , 107, 191-194.	Trois patients adultes avec un VDDR-1B ayant arrêté leur traitement à la fin de l'adolescence. Pas de conséquence sur la DMO, poursuite du traitement discutable.
Suivi – atteinte dentaire	Pitts, N. B., Zero, D. T., Marsh, P. D., Ekstrand, K., Weintraub, J. A., Ramos-Gomez, F., ... & Ismail, A. (2017). Dental caries. <i>Nature reviews Disease primers</i> , 3(1), 1-16.	Mesures préventives dentaires générales.
Suivi – atteinte dentaire	Martignon, S., Pitts, N. B., Goffin, G., Mazevet, M., Douglas, G. V., Newton, J. T., ... & Santamaria, R. M. (2019). CariesCare practice guide: consensus on evidence into practice. <i>British dental journal</i> , 227(5), 353-362.	Consensus sur la prise en charge des caries.

Calendrier de suivi	Levine, M. A. (2020). Diagnosis and management of vitamin D dependent rickets. <i>Frontiers in Pediatrics</i> , 8, 315.	Recommandations du suivi pour le VDDR.
Calendrier de suivi	Méaux, Marie-Noëlle, et al. "Genotype-phenotype Description of Vitamin D–dependent Rickets 1A: CYP27B1 p.(Ala129Thr) Variant Induces a Milder Disease." <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> 108.4 (2023): 812-826.	Calendrier de suivi proposé pour le VDDR-1A mais applicable à tous les rachitismes VDDR.

8. BIBLIOGRAPHIE

Arita, K., A. Nanda, V. Wessagowit, M. Akiyama, Q. A. Alsaleh and J. A. McGrath (2008). "A novel mutation in the VDR gene in hereditary vitamin D-resistant rickets." Br J Dermatol **158**(1): 168-171.

Aurette, M., O. Basmaison, B. Ranchin, B. Kassai-Koupai, A.-L. Sellier-Leclerc, A. Bertholet-Thomas and J. J. E. J. o. P. Bacchetta (2020). "Intermittent cholecalciferol supplementation in children and teenagers followed in pediatric nephrology: data from a prospective single-center single-arm open trial." **179**: 661-669.

Bacchetta, J., T. Edouard, G. Laverny, J. Bernardor, A. Bertholet-Thomas, M. Castanet, C. Garnier, I. Gennero, J. Harambat and A. J. A. d. P. Lapillonne (2022). "Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A French expert consensus paper." **29**(4): 312-325.

Beyens, A., K. Van Meensel, L. Pottie, R. De Rycke, M. De Bruyne, F. Baeke, P. Hoebeke, F. Plasschaert, B. Loeys and S. J. G. De Schepper (2019). "Defining the clinical, molecular and ultrastructural characteristics in occipital horn syndrome: two new cases and review of the literature." **10**(7): 528.

Carpenter, T. O., N. J. Shaw, A. A. Portale, L. M. Ward, S. A. Abrams and J. M. Pettifor (2017). "Rickets." Nat Rev Dis Primers **3**: 17101.

Edouard, T., N. Alos, G. Chabot, P. Roughley, F. Glorieux, F. J. T. J. o. C. E. Rauch and Metabolism (2011). "Short-and long-term outcome of patients with pseudo-vitamin D deficiency rickets treated with calcitriol." **96**(1): 82-89.

Faiyaz-Ul-Haque, M., W. AlDhalaan, A. AlAshwal, B. S. Bin-Abbas, A. AlSagheir, M. Alotaiby, Z. Rafiq and S. H. E. Zaidi (2018). "Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets (HVDRR): clinical heterogeneity and long-term efficacious management of eight patients from four unrelated Arab families with a loss of function VDR mutation." J Pediatr Endocrinol Metab **31**(8): 861-868.

Flot, C., V. Porquet-Bordes, J. Bacchetta, A. Rothenbuhler, A. Lienhardt-Roussie, E. Giabicani, I. Gueorguieva, C. Storey, A. Linglart and J.-P. J. H. R. i. P. Salles (2020). "Demographic characteristics, risk factors, and presenting features of children with symptomatic nutritional rickets: a french series." **93**(5): 304-312.

Fortin, C. A., L. Girard, C. Bonenfant, J. Leblanc, T. Cruz-Marino, M. E. Blackburn, M. Desmeules and L. Bouchard (2022). "Benefits of Newborn Screening for Vitamin D-Dependant Rickets Type 1A in a Founder Population." Front Endocrinol (Lausanne) **13**: 887371.

Foster, B. L., F. H. Nociti Jr and M. J. J. E. r. Somerman (2014). "The rachitic tooth." **35**(1): 1-34.

Fraser, D., S. Kooh and C. J. P. R. Scriver (1967). "Hyperparathyroidism as the Cause of Hyperaminoacidaemia and Phosphaturia in Human Vitamin D Deficiency." **1**(6): 425-435.

Gjørup, H., S. S. Beck-Nielsen and D. J. C. O. I. Haubek (2018). "Craniofacial and dental characteristics of patients with vitamin-D-dependent rickets type 1A compared to controls and patients with X-linked hypophosphatemia." **22**: 745-755.

Kaler, S. G. and A. T. DiStasio (2021). "ATP7A-related copper transport disorders."

Kovacs, C. S. (2018). Fetus, neonate, and infant. Vitamin D, Elsevier: 679-708.

Kovacs, C. S., C. Chaussain, P. Osdoby, M. L. Brandi, B. Clarke and R. V. J. N. R. E. Thakker (2021). "The role of biomineralization in disorders of skeletal development and tooth formation." **17**(6): 336-349.

Levine, M. A. (2020). "Diagnosis and Management of Vitamin D Dependent Rickets." Front Pediatr **8**: 315.

Mallet, E., J. Gaudelus, P. Reinert, J. Stagnara, J. Bénichou, J.-P. Basuyau, M. Maurin, J. Cordero, A. Roden and J. J. A. d. p. Uhlrich (2014). "Statut en vitamine D des enfants de 6 à 10 ans: étude nationale multicentrique chez 326 enfants." **21**(10): 1106-1114.

Malloy, P. J., R. Xu, L. Peng, P. A. Clark and D. Feldman (2002). "A novel mutation in helix 12 of the vitamin D receptor impairs coactivator interaction and causes hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets without alopecia." Mol Endocrinol **16**(11): 2538-2546.

Mantoanelli, L., C. M. de Almeida, M. C. A. Coelho, M. Coutinho, M. A. Levine, P. F. Collett-Solberg and A. P. Bordallo (2023). "Vitamin D-Dependent Rickets Type 3: A Case Report and Systematic Review." Calcif Tissue Int **112**(4): 512-517.

Méaux, M.-N., J. Harambat, A. Rothenbuhler, J. Léger, P. Kamenicky, S. Soskin, O. Boyer, E. Boros, P. D'anella, B. J. T. J. o. C. E. Mignot and Metabolism (2023). "Genotype-phenotype Description of Vitamin D-dependent Rickets 1A: CYP27B1 p.(Ala129Thr) Variant Induces a Milder Disease." **108**(4): 812-826.

Molin, A., F. Feillet, N. Demers, A. Wiedemann, S. Brennan, M. Kaufmann, G. Jones, M. J. B. Kottler and Mineral (2016). "TWO FRENCH FAMILIES WITH VITAMIN D DEPENDENCY RICKETS TYPE 1B HARBOR HOMOZYGOUS RECESSIVE EXPRESSION OF CYP2R1 MUTATIONS L99P and G42_L46delinsR." **124**: P1.

Molin, A., A. Wiedemann, N. Demers, M. Kaufmann, J. Do Cao, L. Mainard, B. Dousset, P. Journeau, G. Abeguile, N. Coudray, H. Mitre, N. Richard, G. Weryha, A. Sorlin, G. Jones, M. L. Kottler and F. Feillet (2017). "Vitamin D-Dependent Rickets Type 1B (25-Hydroxylase Deficiency): A Rare Condition or a Misdiagnosed Condition?" J Bone Miner Res **32**(9): 1893-1899.

Munns, C. F., N. Shaw, M. Kiely, B. L. Specker, T. D. Thacher, K. Ozono, T. Michigami, D. Tiosano, M. Z. Mughal, O. Makitie, L. Ramos-Abad, L. Ward, L. A. DiMeglio, N. Atapattu, H. Cassinelli, C. Braegger, J. M. Pettifor, A. Seth, H. W. Idris, V. Bhatia, J. Fu, G. Goldberg, L. Savendahl, R. Khadgawat, P. Pludowski, J. Maddock, E. Hypponen, A. Oduwole, E. Frew, M. Aguiar, T. Tulchinsky, G. Butler and W. Hogler (2016). "Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets." J Clin Endocrinol Metab **101**(2): 394-415.

Pepe, J., L. Colangelo, F. Biamonte, C. Sonato, V. C. Danese, V. Cecchetti, M. Occhiuto, V. Piazzolla, V. De Martino, F. Ferrone, S. Minisola and C. Cipriani (2020). "Diagnosis and management of hypocalcemia." Endocrine **69**(3): 485-495.

Pitts, N. B., D. T. Zero, P. D. Marsh, K. Ekstrand, J. A. Weintraub, F. Ramos-Gomez, J. Tagami, S. Twetman, G. Tsakos and A. J. N. r. D. p. Ismail (2017). "Dental caries." **3**(1): 1-16.

Roizen, J. D., D. Li, L. O'Lear, M. K. Javaid, N. J. Shaw, P. R. Ebeling, H. H. Nguyen, C. P. Rodda, K. E. Thummel, T. D. Thacher, H. Hakonarson and M. A. Levine (2018). "CYP3A4 mutation causes vitamin D-dependent rickets type 3." J Clin Invest **128**(5): 1913-1918.

Rothenbuhler, A. B., G. (2021). "Protocole National de Diagnostic et de Soins : hypophosphatasie." Protocole National de Diagnostic et de Soins.

Salcion, A. B., K.; Linglart, A.; Bacchetta, J.; Chaussain, C.; Biosse-Duplan, M.; Di Rocco, F.; Kamenicky, P.; Nevoux, J.; Wicart, P. (2018). "Protocole National de Diagnostic et de Soins : hypophosphatémies héréditaires à FGF23 élevé (dont hypophosphatémies liées à l'X)." Protocole National de Diagnostic et de Soins.

Souberbielle, J.-C., C. Cormier, E. Cavalier, V. Breuil, F. Debiais, P. Fardellone, P. Guggenbuhl, R.-M. Javier, E. Legrand and E. J. J. b. s. Lespessailles (2020). "Vitamin D supplementation in France in patients with or at risk for osteoporosis: recent data and new practices." **87**(1): 25-29.

Thacher, T. D., M. A. J. T. J. o. s. b. Levine and m. biology (2017). "CYP2R1 mutations causing vitamin D-deficiency rickets." **173**: 333-336.

Thacher, T. D. J. E. d. (2003). "Calcium-deficiency rickets." **6**: 105-125.

Uday, S. and W. J. C. O. R. Högler (2017). "Nutritional rickets and osteomalacia in the twenty-first century: revised concepts, public health, and prevention strategies." **15**: 293-302.

Vidailhet, M., E. Mallet, A. Bocquet, J.-L. Bresson, A. Briend, J.-P. Chouraqui, D. Darmaun, C. Dupont, M.-L. Frelut and J. J. A. d. p. Ghisolfi (2012). "Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics." **19**(3): 316-328.

Wada, Y., K. Kubo and S. J. C. Tsubata (2020). "Craniotabes in a newborn." **192**(40): E1163-E1163.

Wang, J. T., C. J. Lin, S. M. BurrIDGE, G. K. Fu, M. Labuda, A. A. Portale and W. L. Miller (1998). "Genetics of vitamin D 1alpha-hydroxylase deficiency in 17 families." Am J Hum Genet **63**(6): 1694-1702.

Wiedemann, A., E. Renard, A. Molin, G. Weryha, A. Oussalah, J.-L. Gueant and F. J. C. T. I. Feillet (2020). "Prolonged 25-OH vitamin D deficiency does not impair bone mineral density in adult patients with vitamin D 25-hydroxylase deficiency (CYP2R1)." **107**: 191-194.

Zambrano, M., N. G. Nikitakis, M. C. Sanchez-Quevedo, J. J. Sauk, H. Sedano, H. J. O. S. Rivera, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology (2003). "Oral and dental manifestations of vitamin D-dependent rickets type I: report of a pediatric case." **95**(6): 705-709.